

The Emperor of All Maladies

A Biography of Cancer

众病之王

癌症传

一种古老而神秘的疾病

一篇永不服输的战斗檄文

一场你我无法选择的斗争

Siddhartha Mukherjee

[美] 悉达多·穆克吉◎著

李虎◎译

薛蛮子　冯唐　姬十三　张羽倾情推荐!

什么是癌？它是怎样产生的?

我们最终能否战胜?

四千年的斗争史，诠释癌症的前世今生



中信出版社·CHINACITICPRESS

VISIT...

LANZAROTE Caliente.COM

The Emperor of All Maladies

A Biography of Cancer

众病之王

癌症传

一种古老而神秘的疾病
一篇永不服输的战斗檄文
一场你我无法选择的斗争

Siddhartha Mukherjee
[美]悉达多·穆克吉◎著
李虎◎译

薛蛮子　冯唐　姬十三　张羽倾情推荐！

什么是癌？它是怎样产生的？
我们最终能否战胜？
四千年的斗争史，诠释癌症的前世今生



中信出版社·CHINACITICPRESS

The Emperor of All Maladies

A Biography of Cancer

众病之王

癌症传

Siddhartha Mukherjee
［美］悉达多·穆克吉◎著
李虎◎译

中信出版社·CHINACITICPRESS ·北京·

目录

作者记

|引子|

|第一部分|

黑色体液，淤积不化

血液化脓

比断头台还嗜血的怪物

法伯下战书

隐秘的瘟疫

负担

消失的体液

遥表同情

极端理念

坚硬的射线管与微弱的光

染色与死亡

毒化空气

娱乐业的善举

吉米造的房子

|第二部分|

缺乏耐心的战争

他们组成了社团
这些临床疗法的新朋友
屠宰场
初期的胜利
小鼠与人
VAMP
解剖学家的肿瘤
行进中的军队
马车和马
抗癌的“登月计划”

|第三部分|

如果我不能好转，你会拒绝收治我吗？

我们相信上帝，但其他人（必须）用数据说话
微笑的肿瘤学家
了解敌人
霍尔斯特德的骨灰
统计癌症

|第四部分|

预防就是治疗

黑棺材
皇帝的尼龙袜
夜贼

警告声明
越来越怪
蜘蛛网
实体瘤自体骨髓项目
地图和降落伞

|第五部分|

正常自我的扭曲态
单一的病因
在病毒的灯光下
猎杀sarc
树林里的风
冒险性预测
癌症的标志

|第六部分|

长期努力的硕果
没有人徒劳无功
旧癌症的新药物
一线之城
药品、身体和证明
4分钟跑1英里
红桃皇后的奔跑
十三座山脉

阿托莎的战争

致谢

悉达多·穆克吉访谈录

插图

肿瘤中的体液

根治性外科手术的兴起

战斗中的新武器

建造大厦

早期的胜利

抗癌战争的政治

防病于未然

长期努力结硕果

词汇表

译者附记

版权页



献给罗伯特·桑德勒（RobertSandler，1945～1948）以及他之前和之后的人

疾病是生命的阴暗面，是一重更麻烦的公民身份。每个降临世间的人，都有双重公民身份，其一属于健康王国，另一则属于疾病王国。尽管我们都只乐于使用健康王国的护照，但或迟或早，至少会有那么一段时间，我们每个人都要不得不承认——我们也是另一王国的公民。

——苏珊·桑塔格（Susan Sontag）

2010年，大约60万美国人、全世界超过700万人死于癌症。在美国，每三个女人和每两个男人中就有一位将在一生中罹患癌症。美国亡故者中的1/4以及全球亡故者中的15%，死因将会归咎于癌症。在某些国家，癌症将超过心脏疾病，成为最常见的死亡原因。

作者记 THE AUTHOR’S NOTE

[众病之王.癌症传]

本书写的是癌症的历史，讲述了一种古老疾病的变迁——它曾经是私密的、需要小声说出的疾病；后来，它变形成一种致命的、形式多变的实体① ，具有强烈的隐喻性，并且在医学、科学和政治方面具有强大的穿透力，以至于癌症往往被描述为“我们这一代的典型瘟疫”。这本书定名为癌症的“传记”，是名副其实的。我试图进入这种“永生的疾病”的头脑深处，去理解其人格、祛除其行为的神秘色彩。但是，我的终极目的，是提出一个超越“传记”本身的问题：在未来，癌症有可能终结吗？是否可能从我们的体内和社会中，彻底根除这种疾病？

癌症不是一种疾病，而是许多种疾病。我们把它们统称为“癌症”，是因为它们有一个共同的基本特征——细胞的异常增长。而超越于这种生物学共性，它们还具有深刻的文化和政治主题，贯穿于癌症的几种化身形式——

这表明了对它们进行统一性的论述，乃是合理的。我们不可能考虑每一种癌症变形的故事，但是，我试图强调贯穿于这4000年历史的大主题。

很明显，这是一项庞大的工程，但它始于一件不起眼的工作。2003年夏天，我完成了住院医生的医学实习和癌症免疫学方面的研习员工作，开始了在波士顿的达纳-法伯癌症研究所与麻省总医院的癌症医学（内科肿瘤学）高级培训。刚开始，我打算从癌症治疗的实战观点出发，为那一年写部癌症医疗日志。但是，这一追求很快就扩大成了一次广袤的探索之旅，不但把我深深地引入了相关的科学和医学世界，也包括文化、历史、文学和政治领域，跨入了癌症的过去和未来。

有两个人物，站在我们故事的中心。他们两个是同代人，都是理想主义者，都是美国战后科技大繁荣的产儿。他们犹如被催眠了一般，陷入旋涡，执迷地追求，要开展一场全国性的“抗癌战争”。第一个人是“现代化学疗法之父”——西德尼·法伯（Sidney Farber）。他偶然地发现，维生素的一种类似物是强大的抗癌化学制品，于是他梦想能够找到一种治愈所有癌症的药物。第二个人是曼哈顿的社会名流玛丽·拉斯克（MaryLasker），她具有传奇性的社会能量和政治能量；她加入了法伯的旅程，一起走了几十年。在4 000年来的抗癌战斗中，一代又一代的男男女女贡献了勇气、想象力、发明创造和乐观精神——法伯和拉斯克，仅仅是他们中的代表。从某种意义上来说，这是一部军事史——但敌人无影无踪，无时无刻、无处不在。这里同样有胜利与失败、有连绵的战役、有英雄人物也有傲慢之徒、有劫后余生也有旧病复发；并且不可避免地，有人受伤、有人被诅

咒、有人被遗忘、有人死亡。最终，癌症真实地浮现出来，正像一位19世纪的外科医生曾在一本书的扉页上写下的——众病之王，恐怖之君。

我要发布一条“免责声明”：在科学与医学中，一项发现的权威具有极其重大的分量，只有科学家和研究者才可以授予发明人或者发现者这样的“王冠”。虽然在本书中有许多关于发现和发明的故事，但是这些都不能在法律上确立某一项发现或发明的主张权。

这本书的创作极大地依靠了相关的书籍、研究、期刊论文、回忆录和采访；同样，个人、图书馆、藏品、档案和论文也为本书做出了巨大贡献。这些在本书的结尾处，都有文字致谢。

但是，有一项鸣谢却不能放在最后。这本书，并不仅仅是对癌症过往的探访之旅，也是我作为癌症研究者的个人“成年之旅”。而如果没有那些病人，这第二段旅程也是不可能成行的。他们，超越了所有的贡献者；在我的写作过程中，他们不断地教导我、启发我。我永远都欠他们一份情、一笔债。

这笔债是名副其实的。本书既要讲述这其中的故事，又要保护这些病人的隐私和尊严——这是一大挑战。在疾病的情况已经为公众所知的例子中（比如之前有过采访或文章报道），我用的是真实姓名。在疾病的情况尚不为公众所知，或受访者要求保护隐私的情况下，我使用了化名，并且故意混淆了他们的身份，让人们不能去追踪他们。不过，他们都是真实的病人和真正的遭遇者。我促请我所有的读者，尊重他们的身份、保持应有的界限。

---

① 希波克拉底传统中，人们并不认为疾病是一种“实体”，不认为可以离开患者研究疾病本身。弗拉卡斯托罗（Girolamo Fracastoro）、西德纳姆（Thomas Sydenham）、莫尔加尼（GiovanniBattistaMorgagni）等人，发展、巩固了“疾病是一种实体”的概念。——译者注

|引子|

极端的手段或可使致命的疾病痊愈，或许根本无效。

——威廉·莎士比亚（William Shakespeare）
《哈姆雷特》（Hamlet）

癌症起于人，亦止于人。科学的抽象概念，有时候可能会使人忘记这样一项基本的事实——医生治疾，但也治人。而有时候，他们职业的这一前提，会同时把他们往两个方向推。

——古德菲尔德（June Goodfield）

2004年5月19日上午，在马萨诸塞州的伊普斯维奇（Ipswich），卡拉·里德（CarlaReed）从头痛中醒来。她是三个孩子的母亲，30岁，幼儿园老师。她后来回忆，“那不是普通的头痛，而是脑袋的一种麻木。这种麻木立即告诉你，发生了某种可怕的疾病”。

这种可怕的疾痛，已经持续了近一个月。4月下旬，卡拉发现了背部的少量瘀伤。它们在某一天的早晨突然出现，像奇怪的皮肤红斑，在后来的一个月中，扩大，然后消失，在她的背上留下了地图一样的瘢痕。几乎在不知不觉中，她的牙龈开始渐渐地变白。卡拉曾是一位精力充沛的活泼女子，习惯于每天花几个小时和五六岁的孩子们在课堂上追闹。但是，到了5月初，她几乎连走上楼梯都很困难。有些早晨，她精疲力竭，无法站起，只能四肢着地，在自家的走廊里爬行，从一个房间爬到另一个房间。她每天要断断续续地睡上12到14个小时，醒来时仍感觉到压倒性的疲惫，只得把自己再拖回到沙发上补觉。

在这四个星期里，卡拉和她的丈夫一共去看了两次全科医生（和护士），但是她每次去医院，都没有进行检查，医生也没有给出任何诊断结果。幽灵般的疼痛在她的骨头上出现，又消失。医生笨拙地摸索了一些解释，也许是偏头痛，并要求卡拉试一试阿司匹林。但是，阿司匹林反而加重了卡拉的白牙龈出血。

卡拉性格开朗、合群、热情洋溢。对于自己疾病的起伏，她感到更多的是困惑，而不是担心。她从小到大，未患过重病。医院对她来说，是一个抽象名词；她从来没有看过或咨询过专科医生，更不用说咨询一位肿瘤学家了。她想象和编造了各种理由来解释自己的症状——过度劳累、抑郁、消化不良、神经衰弱、失眠。但是最终，一种本能的意识——一种“第七

感”——告诉卡拉，一场急性的灾难，正在她的体内酝酿。

5月19日下午，卡拉把她的三个孩子托付给邻居，然后自己开车再次来到诊所，要求进行验血。医生开单进行常规检查，查她的血球计数。化验师从她的静脉抽出一管血，仔细地看了血的颜色，显然很关注。从卡拉的静脉中抽出的血液泛着水色、苍白，如同稀释过了一样，已经不像血了。这一天余下的时间就是等待，但没有任何消息。第二天早上，卡拉在鱼市接到了电话。

诊所的护士在电话中说："我们需要再抽一些血。""我什么时候去？"卡拉一边问，一边盘算着忙碌的一天。她记得自己曾注意过墙上的时钟，一块半磅 ① 的鲑鱼鱼排正在她的篮中融化，如果她离开太久，恐怕就会变质了。最后，一些习以为常的细节弥补了卡拉对疾病的回忆：时钟、安排拼车、孩子们、装满苍白血液的试管、没有来得及洗澡、阳光下的鲑鱼、手机里急促的声调。护士说了些什么，卡拉已经大部分都记不得了，似乎只是一般意义上的催促。她回忆护士说："现在就来，现在就来。"



5月21日上午7时许，我听说了卡拉的情况。当时，我正在波士顿，坐在从肯德尔（Kendall）广场到查尔斯街之间飞驰的列车上。我的寻呼机上短信闪烁，隔断的文字冷漠地告诉我，有急诊。"卡拉·里德/白血病新患者/14层楼/到后请速来。"列车冲出幽长的隧道，马萨诸塞州总医院的玻璃塔楼突然跳进视野，我看到了14楼的房间窗户。

我猜，卡拉正独自坐在其中的一个房间，体验着惊恐与孤独。房间外传来疯狂忙乱的嘈杂声。装有血液的试管，在病房和二楼的实验室之间穿梭。护士带着化验标本奔走，实习医生在为早间报告收集数据，蜂鸣器不停地闪烁，报告、表单被送出来。在医院深处的某个地方，一架显微镜在上下调节，镜头聚焦于卡拉血液中的细胞。

我能相当肯定地感觉到这一切，这是因为，急性白血病患者的到来，会为"医院的脊椎"注入一阵战栗。从楼上的癌症病房，到深埋在地下室的临床实验室，无不随之颤抖。白血病是白细胞发生的癌症——癌症最具爆发性、暴力性的化身之一。病房护士往往会提醒她的患者，得了这种病，"即使是被纸划伤也很危险"。

对于在培训期的肿瘤学家来说，白血病也是一种特殊的癌症化身。它的恶化速度、严重性和无法阻挡的癌细胞扩散程度，往往逼人做出快速、极端的决断。罹患这种疾病非常可怕，观察与治疗这种疾病，也同样令人毛骨悚然。一旦白血病入侵，身体就被推到脆弱的生理极限——体内每一个系

统（心脏、肺、血液）的运行，都游走在刀锋边缘。护士把卡拉病例中不清楚的部分向我做了补充：医生进行的血液检查显示，她的红细胞指标严重不足，不到正常的1/3。她的血液中充斥着数以百万计的恶性白细胞，而不是正常的白细胞——用癌症的术语来说，叫“母细胞”。卡拉的医生，终于跌跌撞撞地做出了正确的诊断，把她送到了到马萨诸塞州总医院。



卡拉房间外的走廊漫长而空旷，泛着杀菌剂光芒的大厅地板刚刚被稀释的漂白剂拖扫过一遍。我在大厅里快速地浏览了她需要做的各项血液检查，同时，我在头脑中排练着即将和她进行的谈话。我悲哀地意识到，即便自己的同情中也掺杂着矫情与程式化的成分。这是我做肿瘤学“研习员”的第十个月——这是一个为期两年的“沉浸式”医学项目，用来培训癌症专家，我感到自己仿佛已被重力压到了最低点。在这十个月中，有说不出的辛酸和困难——数十名在我照顾之下的病人已经死亡。我感到，自己对于死亡和悲凉，正在慢慢变得麻木，对于持续不断的情感冲击，我已经变得“免疫”了。

在这家医院，像我这样的癌症研习员，一共有七名。从纸面上看，我们似乎是一支强大的力量：我们是五所医学院和四家教学医院的毕业生，受到的医学训练和科学教育加起来共有66年，我们一共拥有12个研究生以上的学位。但这些苦读的年头和显赫的学位，并没有让我们为这个培训项目作好准备。医学院、实习和住院医生的生活，对人的身体和精神一直是一种折磨。但做“研习员”的头几个月，顿时令那些曾经的生活相形见绌、如同儿戏——以前的生活，简直是在上“医学幼儿园”。

在生活中，癌症能够消耗、吞噬我们的一切。它闯进我们的脑海，占据我们的记忆，渗透我们的每一次谈话、每一个想法。作为医生，如果我们发现自己沉浸于癌症之中，那么，我们的病人就会感到这种疾病几乎会吞噬掉他们的生活。在亚历山大·索尔仁尼琴（Aleksandr Solzhenitsyn）的小说《癌症楼》（Cancer Ward）中，年轻的俄罗斯人帕维尔·尼古拉耶维奇·卢萨诺夫（Pavel NikolayevichRusanov），在45岁左右时发现脖子里长有一颗肿瘤，便立即被发配到地处寒冷北方的一所无名医院的癌症病房中。给卢萨诺夫下的癌症诊断，其实仅仅是存在癌症迹象，就为卢萨诺夫判了死刑。疾病剥夺了他的身份。人们给他穿上了病号服（这种残酷的服装，是一出悲喜剧的道具，就像囚犯的连身囚服一样颓丧），对他的行动采取绝对控制。卢萨诺夫发现，被诊断出患有癌症，就等同于进入了一座无边无界的“医疗劳改营”，甚至比他所抛下的社会，具有更多的侵入和致瘫效应。（索尔仁尼琴可能打算用荒谬的、极权主义的肿瘤医院，来比拟医院外荒谬的极权主义国家，但是，我曾向一位患浸润性宫颈癌的女人询问这种“相提并论”，她讽刺地说，“不幸的是，我并不需要任何隐喻来阅读

这本书。癌症病房就是我受拘的国度、我的监狱”。）

作为一名正在学习照顾癌症患者的医生，我很难体会癌症患者这种被监禁的感觉。但即便只是旁观，我仍然可以感受到它的力量——一种密实而持续不断的拉引力，要把所有的事和所有的人都拖入癌症的轨道。在我进入该项目的第一个星期，一位刚刚从“浸润项目”结业的同事把我拉到一边劝我，“这就是所谓的浸润式培训项目，”他压低了嗓子说，“但‘浸润式’的真正意思是‘淹死’。不要让它影响到你所有的一切。你需要有医院以外的生活。你需要这个，否则你会被吞噬的。”

可是真正要做到生活工作分开实属不易。在医院的停车场，高亮的氖光灯打在冰凉的混凝土地面上，我每天的巡视工作结束后，就在这里度过晚上的最后时光。白天的工作让人头昏脑涨、魂不守舍，身后汽车收音机里茫然地传来噼啪的声音。患者的病情让我忧心忡忡，我不由自主地试图在头脑中重新梳理这一天里发生的事情，审视自己的判断和抉择是否正确。

对66岁的患肺癌药剂师的用药都已经失败了，值得为他再做一轮化疗吗？对一位26岁患霍奇金淋巴瘤的女人，是采取一种已经试验过的强大药物组合治疗好呢，还是选择（可能能保留生育能力的）更具实验性质的药物组合治疗好？前者要冒失去生育能力的风险，而后者则可以保全生育能力。那个患了结肠癌、讲西班牙语的三个孩子的母亲，几乎难以读懂同意书上那些程式化、谜一般的文字；是否应该让她参加一个新的临床试验？

在对癌症日常治疗的工作中，我只能透过检测仪器那色彩饱和度变化的细节，才能判断他们的生命与命运，他们在竭力上演，而我，就像在观看对比度调到很高的电视。我不能从屏幕上移开，尽管我本能地知道，这些经历是战胜癌症的更大战斗的一部分，但它的轮廓却远远超出我力所能及的范围。作为一名新手，我渴望了解历史；但同样作为一名新手，我无力想象这种历史。



但是随着我走出这两年研习工作带来的莫名苦痛，我更急迫地想了解关于癌症的更宏大的故事：“癌”有多大年纪了？我们对癌斗争的根源是什么？或者，如病人经常问我的：我们在对癌战争中，处于何处？我们是如何到达这里的？是否这里就是终点？甚至，这场战役究竟能否打赢？

正是在试图回答这些问题的时候，产生了创作此书的动机。在钻研癌症这种“形态多变的疾病”的时候，我是在面对历史，用过去解释现在。2500年前，36岁的阿托莎（Atossa）身患III期乳腺癌，她的绝望与悲愤久久地回荡在耳边。这位波斯王后用布裹住自己癌变的乳房，藏匿起患病的躯体，

然后以一种毅然决然与先见之明的态度，极其愤怒地要求手下的奴隶用刀把她的乳房割下来。曾有一位病人的愿望就是切除她满是癌细胞的胃。正如她对我说的，“不留残余”。让人想起了“19世纪时迷恋于‘完满’的外科医生威廉·霍尔斯特德（WilliamHalsted）”，他通过较大面积的毁形性手术，切除癌症；他所希望的是：切得越多，就意味着越能治愈。

千百年来，在这些医疗层面、文化层面和隐喻层面的理解之下，暗潮涌动的，是对这种疾病的生物学认识。而这种认识往往随着时代的前进，发生根本性的嬗变。现在我们知道：癌症，是由某一单个细胞的生长失控引起的疾病。这种增长是由突变引发的——DNA ② 的变化特别地影响了基因，“煽动了”无限制的细胞生长。在一个正常细胞中，强大的基因回路调节着细胞的分裂和死亡。但在癌细胞中，这些回路已被打破，释放了一个不停分生的细胞。

这种看似简单的机制（细胞毫无障碍的生长）能够位于这个怪诞多形的疾病的核心，证明了细胞生长具有深不可测的力量。细胞分裂使生物体能够成长、适应、恢复和修复——让生物体能够生存。而这种机制一旦被歪曲和解缚，它就可以让癌细胞生长、繁荣、去适应、去恢复、去修复——以我们的生命为代价，去实现癌的生存。癌细胞（比正常细胞）生长得更快、适应得更好。癌是我们自身的一个更完美的“版本”。

因此，对抗癌症的秘密，就是要找到方法，防止易感细胞发生突变；或者消除突变细胞，又不损害正常生长。这一观点看似简单，但却掩盖了任务的艰巨性。恶性生长和正常生长，在遗传基因层面是紧密地交织在一起的；要把这两者区分开，可能是我们这个物种面临的最重大的科学挑战之一。癌症是生在我们的基因组里的：对我们的身体来说，解放了正常细胞分裂的那些基因，并不是“外来者”，而恰恰是“曾执行关键细胞功能的基因突变、自我扭曲的版本”。而且，癌症根植于我们的社会中：随着我们这个物种寿命的不断延长，也不可避免地会释放恶性增长（癌基因突变随着衰老而逐渐积累，因此，癌症在本质上与年龄相关）。如果说我们在寻求长生不死的话，那么，从一种执拗的意义上说，癌细胞也在寻求长生不死。

“要准确地说出，下一代科学家将怎样进行研究，才能区分开恶性增长和正常生长的纠缠？”这仍是一个谜。正如20世纪生物学家霍尔丹喜欢说的，“宇宙”不仅比我们设想得更奇特，而且比我们所能设想得更奇特。科学的轨迹也正是如此。但有一点是可以肯定的：未来的故事无论怎样展开，都会打上过往人类曾经尝试各种努力的烙印。曾有作家说，癌症是人类疾病中最“凶狠阴险的敌人”；而对抗癌症的故事，则充满了创造力、适应力和毅力。但是，这也将是一个充满傲慢、狂妄、专制、误解、空想和骗局的故事。犹如30多年前的故事一样——人们狂妄地预言，这种疾病几

年之内就可实现“治愈”。



在这间空荡荡的消毒病房里，卡拉打响了自己的“抗癌战争”。我到的时候，她正坐在床上写东西，有一种特别的平静，像一位记笔记的学校教师。（她后来回忆道：“什么笔记？我只是在把同样的想法，写了又写。”）她的母亲经过一个通宵的飞行，红着眼睛、泪眼婆娑地冲进房间，然后坐在椅子上用力地摇摆，默默地看着窗外。卡拉身边的各种喧嚣，几乎已经一片模糊：护士把液样送进送出、实习生穿戴护袍及口罩、抗生素被挂在输液架上，给她的静脉进行注射。

我尽我所能地向她说明当前的情况，并解释她未来的一天将奔波于实验室之间进行各种检查。我会提取一份骨髓样本。病理学家将进行更多的检查。但是，初步的检查已表明，卡拉患的是急性淋巴细胞白血病。这是儿童癌症中最常见的形式之一，但在成人中是罕见的。这种病（我在这里停顿了一下，抬起眼睛，表示强调），常常是可以治愈的。

可以治愈——卡拉点点头，她的眼神明亮了。不可避免的问题悬在房间的空气中：可治愈的概率有多大？生存率是多少？她生存下来的机会是多少？治疗需要多长时间？我摆出了我的计算：一旦确诊，化疗将立即开始，持续时间超过一年。她被治愈的机会是30%左右，每三个人中，有略少于一个人可以治愈。

我们继续谈了一个小时，也许更长。上午9点半，我们脚下的城市已被搅弄得完全清醒了。我起身走出病房，外面的冷空气迎面扑来，门在身后撞上，将卡拉封在了屋里。

---

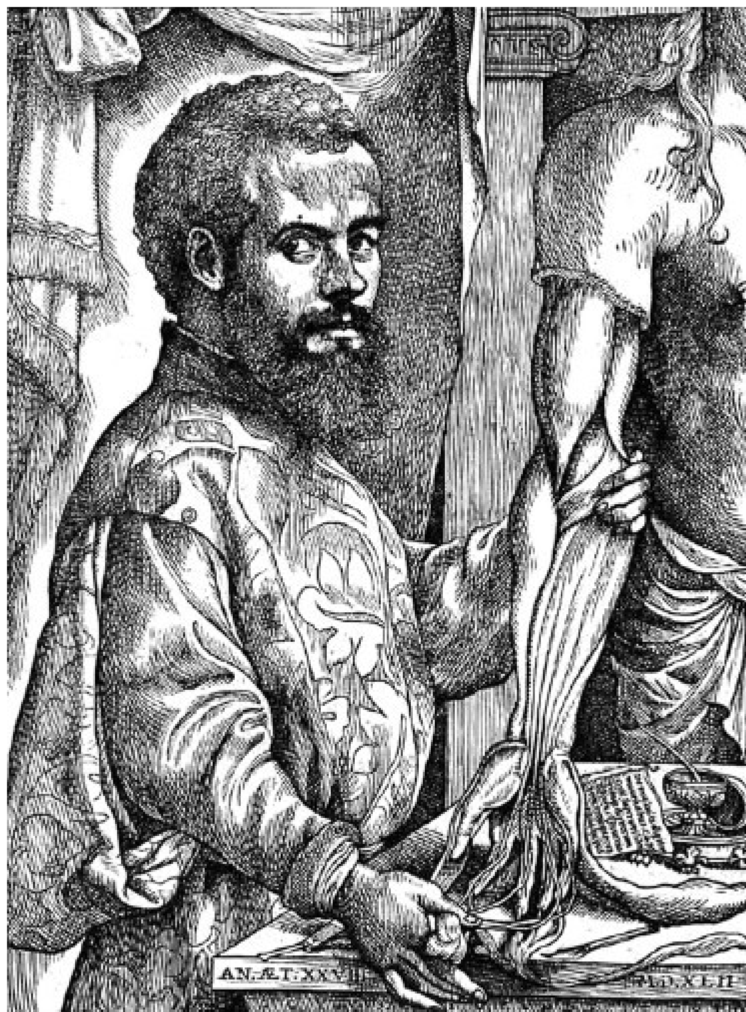
① 1英美制重量单位，一磅约合0.45公斤。——编者注

② 脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid），是一种生物分子，可组成遗传指令，引导生物发育与生命机能运作。

肿瘤中的体液



对癌症最早的医学描述，见于最初撰写于公元前2 500年的古埃及文本中："乳房的隆起性肿瘤……触摸它们就像在触摸一只球状包裹。"谈及治疗，这部古卷写道："没有治疗方法。"



解剖学家安德雷亚斯· 维萨里（1514 ~ 1564）试图发现造成癌症的黑胆汁这种体液来源。但是，他找不到这种黑胆汁，于是发起搜寻癌症的真正病因和疗法。



中世纪的外科医生采用原始的外科方法攻击癌症。约翰尼斯·史卡尔提特斯（JohannesScultetus）就描写了一种乳房切除术——用火、酸和皮革绑缚来做外科乳腺癌移除。”

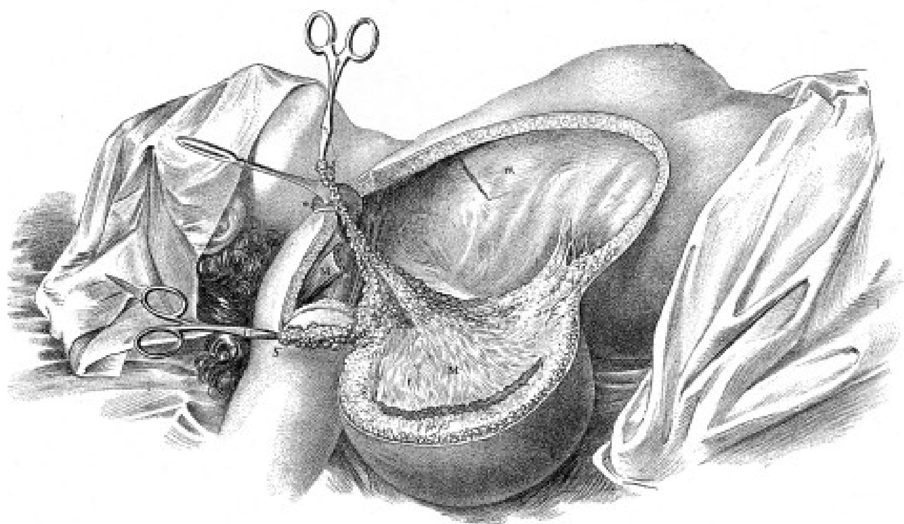
根治性外科手术的兴起



1800年到1900年之间，外科医生设计了日益激进的手术，来攻击体内的癌症之瘤。19世纪90年代，约翰·霍普金斯大学的威廉·斯图尔特·霍尔斯特德设计了根治性乳房切除术——切除乳房、乳房下的肌肉和相关联的淋巴

结。





霍尔斯特德写道：“ 患者是一位年轻小姐， 我真不愿毁坏她的外形。”在这幅版画中，霍尔斯特德刻画了一位理想化的病人。然而，真正的乳腺癌患者往往是长有大肿瘤的老年妇女，这种激进的攻击性手术远远超出了她们的承受能力。

战斗中的新武器



在玛丽·居里和比埃尔·居里发现镭之后，肿瘤学家和外科医生开始投放大剂量的辐射治疗肿瘤。但是，辐射本身是具有致癌性的。玛丽·居里就是死于数十年暴露于放射线下所导致的白血病。



第二次世界大战期间，在意大利巴里港的一次空袭中，几十吨芥子气被释放到空气中，杀灭了人体内的正常白细胞。这引起制药学家的注意，促使他们幻想利用一种类似的化学品杀灭白细胞上的癌症。化疗——对癌细胞的化学战，其实是受战争的启发而问世的。



1947年，西德尼·法伯发现了一种叶酸类似物叫氨基喋呤可以杀死骨髓中快速增殖的细胞。他利用氨基喋呤实现了急性淋巴细胞白血病的缓解，虽然这一缓解是短暂的，但仍具有历史意义。法伯最早的病人之一是罗伯特·桑德勒，发病时只有两岁。

建造大厦



玛丽·拉斯克，居住在纽约市一幢白色的公寓中。她是一位传奇性的企业家、社会名流、公关活动家和公众利益倡导者。拉斯克被公认为癌症医学研究的“神仙教母”；正是在她的强力劝导和推动下，美国发起了全国性的抗癌战争。



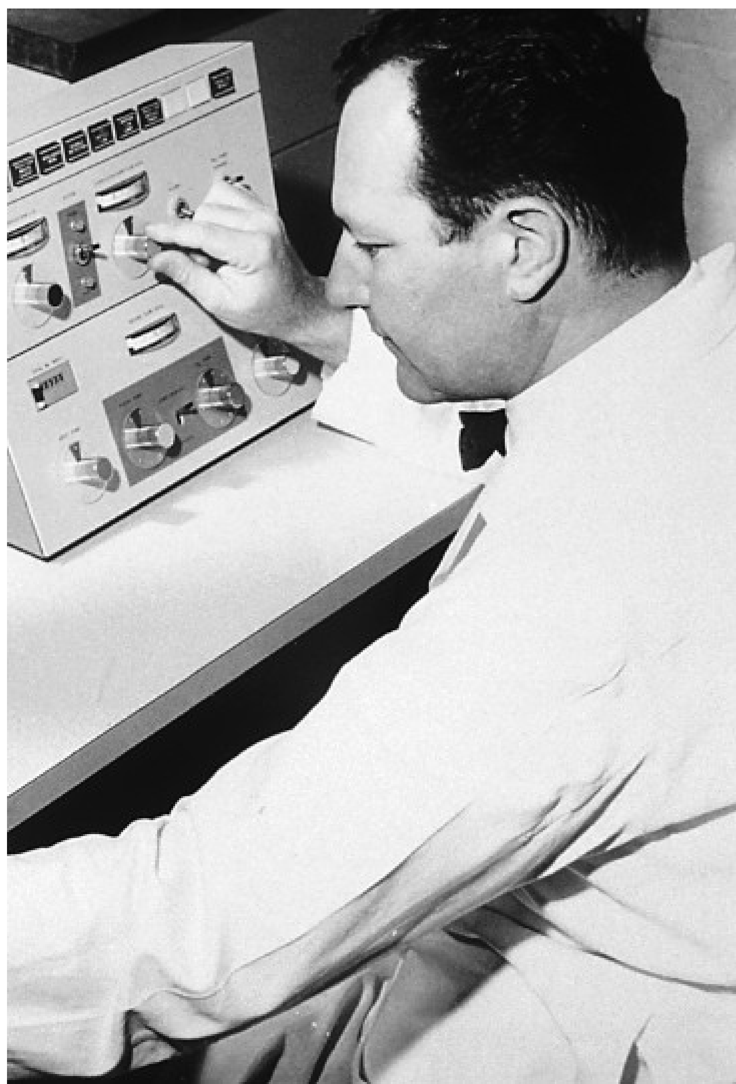
法伯的病人艾纳·古斯塔夫森，以“吉米”的名字闻名于世。吉米是一位棒球迷，被推选为儿童癌症基金非正式的吉祥物。吉米基金会成立于1948年，是最强大的抗癌宣传组织，泰德·威廉姆斯就是该组织的喉舌和最有力的支持者之一。



西德尼·法伯是拉斯克的知己、导师和战友，他给抗癌战争提供了医学专业上的支持。这是他在视察波士顿一家正在建设中的肿瘤病房。

早期的胜利





在20世纪60年代的国家癌症研究所，埃米尔·弗雷（上）和埃米尔·弗雷瑞克（下）创造了一种战略，运用高细胞毒性药物治疗急性淋巴细胞白血病。



亨利·卡普兰是一位医生兼科学家，运用放疗来治愈霍奇金氏病。对淋巴细胞白血病和霍奇金氏病的治愈，令抗癌战争声势大振，极大地提高了法伯所说的“普遍治愈”的可能性。

抗癌战争的政治

Mr. Nixon: You can cure cancer.

CITIZENS COMMITTEE FOR THE CONQUEST OF CANCER

插图上的大字：尼克松先生，您能治愈癌症。

在早期化疗胜利的启发下，抗癌运动者在拉斯克和法伯的带领下，促请美国发动一场抗癌战争。1970年，拉斯克派在《纽约时报》上刊登了整版的广告，劝诱尼克松总统支持抗癌战争。



拉斯克精明的广告应用和强大的图像宣传，仍然启迪着一代又一代的公共运动者，包括绿色和平组织。

"Don't Be Taken In By Them Scientists — Leave Everything To Old Doc Politics"



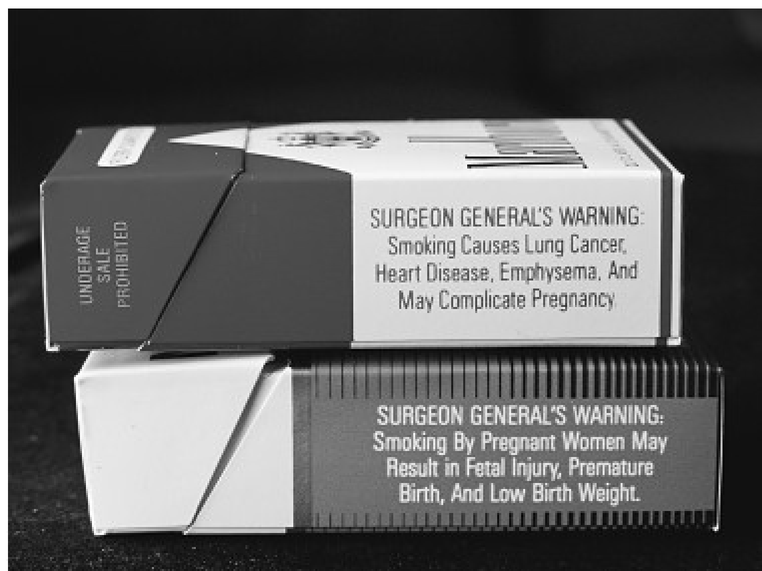
许多科学家批评抗癌战争发动的时机过早，强调政治疗法不会带来医学的治愈。
（漫画的标题：不要跟着这些科学家跑——把一切交给老医生的政治。柜台上写的是：神奇万灵丹。药瓶上写的是：建议把对癌症研究的控制权转交给白宫）

防病于未然



1775年，伦敦外科医生波西瓦·帕特发现阴囊癌高发于青少年烟筒清扫工群体，他提出了一项煤烟和卵巢癌之间的关联，发起搜寻环境中可预防的致癌物。



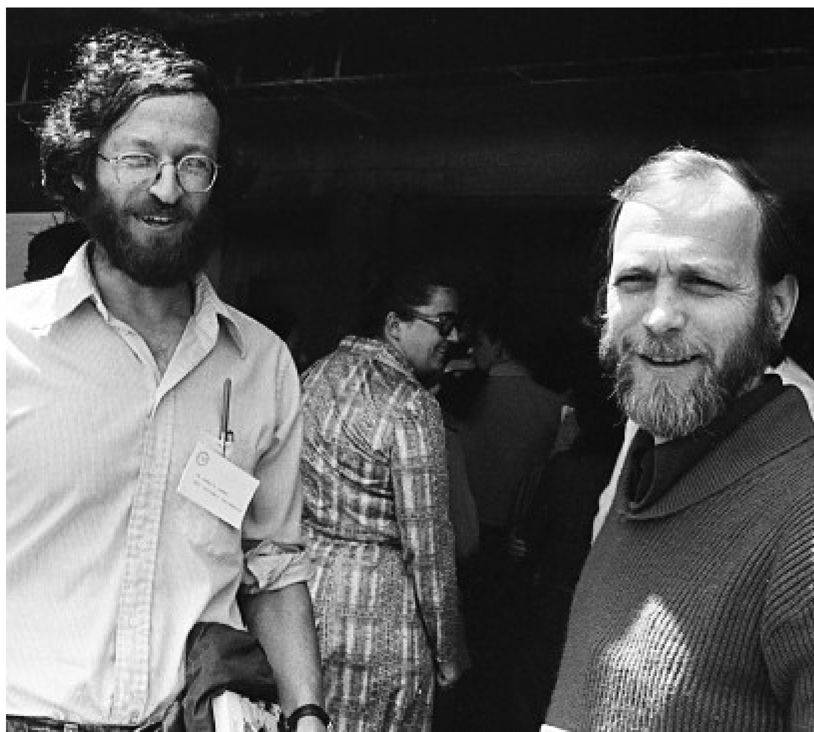


20世纪50年代的创新性研究，建立了吸烟与肺癌之间的关联。但是60年代烟草包装上所附的警告标签回避了“癌症”一词；直到几十年后，才要求有明确的警告声明。

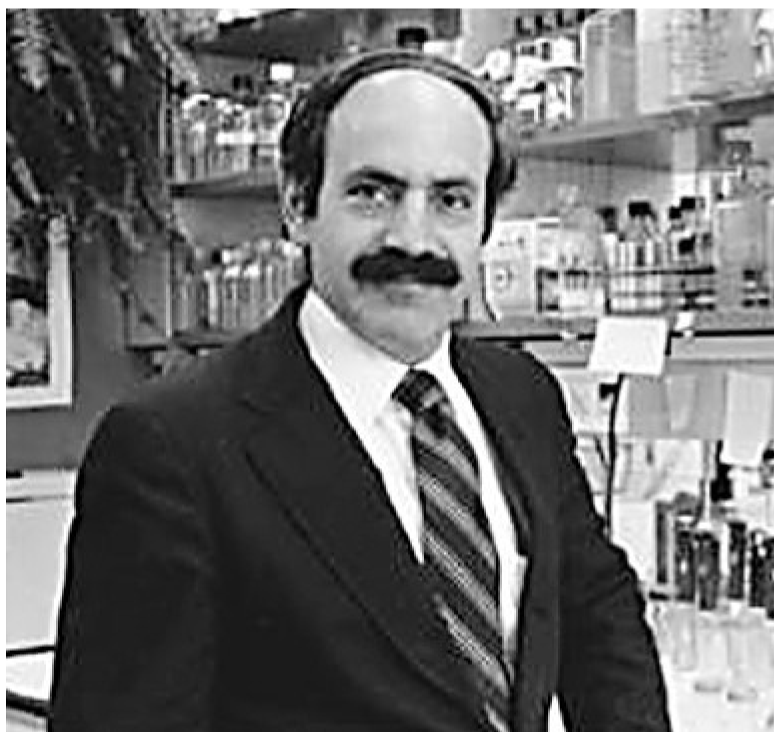


虽然在大多数发达国家，吸烟率都已开始下降，但是积极的市场营销和恣意的政治游说让烟草产业在其他国家繁荣兴旺，制造了新一代的烟民（和未来的癌症牺牲品）。

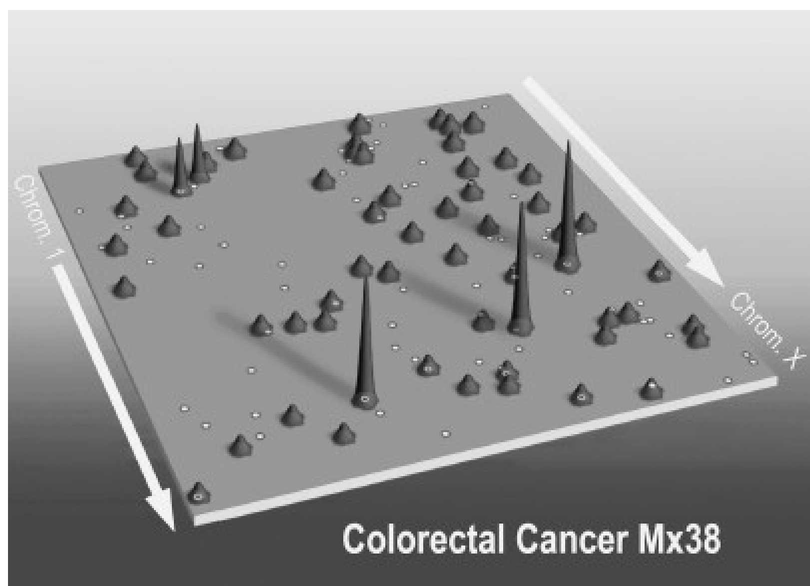
长期努力结硕果



哈罗德·瓦缪斯和迈克尔·毕晓普发现，癌症并不是外源性病毒引起的，而是通过激活（所有正常细胞内都含有的）内源性的前体基因而引起的。



麻省理工学院的罗伯特·温伯格同全球的合作者共同努力，发现了老鼠与人类癌症中扭曲的基因。



科学家已经测序了整个基因组（所有的23 000个基因），使得记录每一个基因改变（相对于正常基因）成为可能。小点代表了结肠癌中基因的突变，其中突变的基因成为了山峰，然后连成群山。



20世纪90年代，芭芭拉·布拉德菲尔德是最早得到赫赛汀治疗的妇女之一。赫赛汀专门针对乳腺癌细胞发起攻击。布拉德菲尔德是接受这种治疗后存活时间最长的幸存者者，体内已无癌症残留迹象。

|第一部分|

要解决这类问题，最重要的事情就是能够从后向前回溯推理。这是一种很有用的本领，而且也很容易做到，但人们就是不常做。

——福尔摩斯（Sherlock Holmes）亚瑟·柯南道尔爵士《血字的研究》（A Study in Scarlet）

血液化脓

最有名气的医生被立即请来；

但他们来了，收了费用，

却回答说：“这种病无药可救。”

——希莱尔·贝洛克（Hilaire Belloc）

缓解症状是一项日常任务，治愈它，是人们的殷切希望。

——威廉·卡斯特（William Castle）1950年对白血病的描述

1947年12月的一个早晨，在波士顿的一间实验室里，一个叫西德尼·法伯的人，正在焦急地等待着一个从纽约寄来的包裹。这间号称“实验室”的斗室返着潮气，只有大约六米多长、四米多宽的房间，比药剂师的配药室大不了多少，几乎被塞在儿童医院大楼后巷的一间半地下室里，通风很差。距离这里几百米远的内科病房，各项工作正缓缓地开始。穿着白色病号服的病童们躺在铁制病床上，不安地动来动去。医生和护士在病房之间来来往往，忙着查病历、下医嘱和配药。但是，法伯的实验室却是一片空荡清冷，各种化学制剂挤在一起，玻璃罐堆在冰冷的走廊里，一直延伸到医院主楼。空气中散发着防腐剂甲醛的恶臭。这里没有病人，有的只是尸体和各种病体组织。它们是通过地下通道送来的，将被用于解剖和各种检验。法伯是一位病理学家，他负责制作标本、解剖尸体、识别细胞和诊断疾病，但从不治疗病人。

法伯的专业是小儿病理学，即研究儿童疾病。他花了近20年，在地下室里痴迷地盯着显微镜搞研究，取得的学术成就，使他升任儿童医院的病理科主任。但在法伯眼里，病理学正在与医学分道扬镳，成为了过度关注死者的一门学科，而拉大了与生者的距离。现在，他已经厌烦了这种只能侧面冷眼旁观疾病，却不接触或治疗活生生的病人的工作；他受够了只面对组织和细胞，觉得自己碰到了职业的“玻璃屋顶”。

因此，法伯决定要在职业方向上做出重大转变。他不想再继续眯眼盯视显微镜下无生命的标本，他要奋起一跃，跳到楼上的诊室——从他了若指掌的微观世界，跳到患者与疾病的广阔天地中；他要利用从病理标本中获得的知识，设计出新的治疗手段。而来自纽约的包裹里，就装着几瓶叫作“氨基喋呤”（aminopterin）的黄色结晶化学品，它们被运送到法伯在波士顿的实验室，为阻止儿童白血病的恶化带来一丝希望。



如果法伯事先请教过楼上病房里的任何一位小儿科医生，问问开发出抗白血病药物的可能性有多大？他们一定会劝他不要枉费心机了。一百多年以来，儿童白血病令众多医生着迷、困惑，又备感挫折。这一疾病经过了各种精心分析、分类、再分类和再细分；儿童医院图书馆书架上排列着散发着霉味的皮面书，如安德森（Anderson）的《病理学》（Pathology）或博伊德（Boyd）的《内科病理学》（Pathology of internal Diseases）。这些书的每一页都充斥着白血病细胞图，并附有详细的细胞分类学说明。然而，所有这些知识，反而进一步放大了医学的无力感。白血病就像蜡像馆里的蜡像一样，变成了一个空洞而迷人的物件，人们对它进行极其详尽的研究和拍照取像，却没有任何治疗或实用进展。一位肿瘤学家回忆说，“白血病让医生们在各种医学会议上争论不休，但却完全无助于他们的病人”。急性白血病患者入院，让医院一阵骚动，经过几轮夸张的专业讨论，接下来，正如医学期刊冷冷的评论一般，“确诊、输血，然后送回家等死”。

自从发现白血病以来，对该疾病的研究就陷入了混乱和绝望之中。1845年3月19日，苏格兰医生约翰·贝内特（JohnBennett）描述了一个不同寻常的病例：一名28岁的铺路工，脾脏莫名肿大。贝内特记录道：“他面色黯沉，平常身体健康且自律；自述在20个月前，开始感到特别劳累，并一直持续至今。去年6月，他发现腹部左侧有个肿瘤，逐渐增大，直到四个月后稳定下来。”

这名铺路工人的肿瘤可能已经到了末期的稳定点，但是他的身体健康状况反而加速恶化。在接下来的几周里，贝内特的病人症状日益加剧：发热、阵发性出血、突发腹痛等症状接踵而至，随后发作频率加快，并且程度一次比一次严重。肿瘤很快就扩散到了腋窝、腹股沟和颈部，病人命悬一线。虽然对他采取了常用的水蛭吸血和放血治疗，但都无济于事。几个星期后，进行尸检时，贝内特确信他发现了这些症状背后的病因——病人的血液中充满了白细胞（白细胞是脓液的主要成分，往往是感染的重要标志，贝内特推测铺路工人的死因就在于此）。他自信地写道：“对我来说，这一病例特别有价值，因为它将有助于证明血管系统内也会广泛分布着脓液。”①

这一解释本来应该是完美无瑕的，但问题是，贝内特无法找到脓液的来源。在尸检时，他翻来覆去仔细检查了尸体，对出现脓肿和伤口体征的组织和器官进行了逐一排查。但没有发现其他的感染病灶。血液看似是自己败坏、化脓的，自然消耗后就变成了脓液。于是贝内特将这个病例确定为“血液化脓”，就此结束了对它的研究。

当然，贝内特认为的“血液自动化脓”是错的。在贝内特描述了铺路工的病症之后，仅仅四个月刚过，年仅24岁的德国研究者鲁道夫·魏尔啸（Rudolf Virchow）独立发表了一篇病例报告，其内容和贝内特发现的病例惊人地相似。魏尔啸的病人是一位55岁左右的厨师。白细胞在她血液中爆发性地增长，在其脾脏中形成了浆状黏稠物。在对她进行尸检的时候，病理学家无需借助显微镜，就能分辨出在红细胞上面浮着一层浓稠如乳状的白细胞。

魏尔啸知道贝内特的病例，但是，他无法令自己相信贝内特的理论。魏尔啸认为，血液不会无缘无故地突然转变成另一种东西。此外，该病不同寻常的症状，也令他百思不得其解——脾脏增大是怎么回事？身体没有任何伤口或者化脓之处，又是怎么回事？魏尔啸开始考虑，是不是血液本身有问题？他无法找到统一的解释，但又想为这种病寻找一个名字，最终确定用“weisses Blut”——“白血”一词，这只不过是如实描述了他在显微镜下看到的几百万白细胞。1847年，他把这个名字改为听起来更学术化的“leukemia”，这个词来源于“leukos”一词，在希腊语中表示“白色”。



把疾病名称从夸饰的“血液化脓”改名为平实的“白血病”，很难说反映了命名者的科学天才。但是，这对“理解白血病”却产生了深刻的影响。一种疾病在刚刚被发现的时候，人们对它的理解只是一个脆弱的想法、一朵温室里的花，深深地受到了其名称和分类的影响。［一百多年后的20世纪80年代初期，另一种疾病的名称改变——从“同性恋相关免疫疾病”（gayrelated immunedisease， GRID）变成了“获得性免疫缺陷综合征”（acquired immune deficiency syndrome，艾滋病AIDS），标志着人类对该病的认知发生了巨大的改变。②］魏尔啸像贝内特一样不了解白血病。但是，他没有像贝内特那样不懂装懂，他的见解完全出自于“负面效应”（negative）的视角。他抹掉黑板上所有的先入之见，清理出了一片可供思考的天地。

这个谦逊的名称（及其内含的对病因的谦虚理解）集中反映了魏尔啸的医学方法。魏尔啸身为维尔茨堡大学的年轻教授，其工作成就很快便超越了对白血病的命名。作为一名训练有素的病理学家，他开启了一项以简单的细胞学术语来描述人类疾病的计划，这项事业将耗尽他一生的时间。

这项计划因挫折而诞生。魏尔啸于19世纪40年代初进入医学界，当时，几乎每一种疾病都归因于某种无形力量的作用：瘴气、神经症、败坏的体液、歇斯底里。这些看不见的东西，令魏尔啸备感困惑，他转而以无比的热忱来研究他所能观察到的——显微镜下的细胞。1838年，在德国工作的植物学家马蒂亚斯·施莱登（MatthiasSchleiden）和生理学家西奥多·施万

（Theodor Schwann）主张，所有生物体是由被称为“细胞”的基础材料构建而成的。魏尔啸借用这种思想，并把它发扬光大，创建了一种人类生物学的“细胞理论”。它立足于两个基本原则：首先，像所有动物和植物一样，人体是由细胞组成的；第二，细胞只能来自于其他细胞，用他的话来说就是“细胞来自于细胞”（omnis cellula ecellula）。

这两项原则看似简单，却能够使魏尔啸就“人类生长的本质”问题，提出一个至关重要的假说。如果细胞只能起源于其他的细胞，那么“生长”就只能以两种方式发生：或者通过增加细胞数量，或者通过增大细胞 体积。魏尔啸把这两种方式分别称为“增生”（hyperplasia）与“肥大”（hypertrophy）。“肥大”发生时，细胞数量并未改变，而仅仅是每一个单细胞的体积都发生了增大，就像一只气球被气吹起来了。与此相反，“增生”则是由于细胞数量增生而成长。每一种人体组织的生长，都可以用增生和肥大这两个术语来描述。在成年动物中，脂肪和肌肉通常是通过“肥大”来生长的。相比之下，肝脏、血液、肠道和皮肤，都是通过“增生”来成长的——细胞变成细胞，变成越来越多的细胞（omnis cellula e cellula ecellula）。

这个解释颇具说服力，并且引发了一种新的认识——不仅是对细胞“正常生长”的新认识，也是对“病理性生长”的新认识。病理性生长也像正常生长一样，可以通过肥大和增生而实现。当心肌受迫推动一个堵塞的大动脉出口时，它常常让每一个肌肉细胞都变得更大，以制造更大的力量，最终导致心脏生长得过大，以至于可能无法正常发挥功能，这就是病理性肥大。

相反的，并且对本书的故事更重要的是，魏尔啸很快就碰巧发现了典型的病理性增生——癌症。通过显微镜观察肿瘤的生长，他发现了细胞的不受控制的生长——极端形式的增生。魏尔啸检查癌变结构的时候，发现这种生长往往似乎自己有了生命，细胞就好像被一种神秘的新力量驱动着生长。这不仅是通常意义上的生长，而是另一种重新定义的、新形式的生长。虽然魏尔啸并不理解这种生长所依赖的机制，但是他颇有先见之明地把其称为“瘤形成”（neoplasia）——一种新的、难以解释的、扭曲的增长，一个回响在整个癌症历史中的词汇。 ③

魏尔啸于1902年去世时，新的癌症理论已经慢慢地从所有这些观察中整合提炼出来。癌症是一种病理性增生导致的疾病，癌变的细胞获得了自由分生的意志。这种异常的细胞分裂失控，造成组织块（肿瘤）入侵人体器官、 破坏正常的组织。这些肿瘤也会从一个部位散布到另一个部位，如在骨骼、脑、肺等距离该病灶相对较远的部位出现病症，这种现象被称为“转移”。癌症有多种不同的形式：乳腺癌、胃癌、皮肤癌、宫颈癌、白血病和淋巴瘤等。但就细胞层面而言，所有这些疾病都与之息息相关。在每一种病症下，细胞都有相同的特征：失控的病理性细胞分裂。

有了这样的认识，19世纪80年代后期，研究白血病的病理学家重新回到了魏尔啸的工作轨迹——白血病不再是“血液化脓”，而是血液中的“瘤形成”。贝内特的早期幻想，引发科学家们创造出一个幻想的领域——他们去白血病细胞中寻找各种看不见的寄生物和细菌（并且还尽善尽职地找到了）。但是，一旦病理学家停止寻找传染性病因，重新调整显微镜聚焦于这种疾病，就发现白血病细胞和其他形式的癌细胞之间具有明显的类同性。白血病是一种血液中白细胞恶性增殖的疾病。它是熔融的、液态形式的癌症。

有了这种开创性观察，白血病研究突然变得清晰起来，并且突飞猛进。20世纪初，医学界已经清楚白血病具有几种形式：它可能是慢性平缓发展的，缓慢地腐蚀骨髓和脾脏，如魏尔啸遇到的原始病例（后来被称为慢性白血病）；或者可能是急性剧烈的，仿佛在“人格”上是一种截然不同的疾病——突然的发热、阵发性出血，以及令人瞠目的细胞快速增生，这是贝内特的患者情况。

第二种形式被称为急性白血病，根据所涉及的癌细胞类型，又进一步分为两个亚型。正常血液中的白细胞，可大致分为两种类型的细胞——髓样细胞与淋巴细胞。急性髓细胞性白血病（AML）是髓样细胞的癌症。急性淋巴细胞白血病（ALL）是不成熟的淋巴细胞的癌症（较成熟的淋巴细胞的癌症被称为淋巴瘤）。

儿童中，最常见的白血病是急性淋巴细胞白血病，它几乎总是迅速而致命。1860年，魏尔啸的学生迈克尔·安东·比尔默（Michael AntonBiermer）描述了已知的第一例这种形式的儿童白血病。五岁的玛丽亚·斯派尔（MariaSpeyer）精力充沛、活泼俏皮，是维尔茨堡一位木匠的女儿。因为在学校里昏睡，并且皮肤上出现血色的瘀伤，她被带到诊所就诊。第二天早上，她的颈部僵硬，开始发烧，于是家人促请比尔默来家中访诊。那天晚上，比尔默抽取了玛丽亚的静脉血液，借着烛光在显微镜下观察血液涂片，发现其中有数以百万计的白血病细胞。玛丽亚断断续续地睡到深夜。第二天黄昏，当比尔默兴奋地向同事们展示“一个精致的白血病病例标本”的时候，玛丽亚口吐鲜血，陷入昏迷。待比尔默当晚再次去她家访诊时，孩子已经死亡几个小时了。从首发症状到诊断到最后死亡，病情的发展迅猛、无情，持续了还不到三天。



虽然卡拉的病情发展远不如玛丽亚·斯派尔的那样来势汹汹，但它本身也甚为骇人。一般而言，成人每毫升血液中约有5000个白细胞。但卡拉每毫升的血液中有9万个白细胞——几乎是正常水平的20倍。其中95%是原始造血细胞——以疯狂的速度产生的恶性淋巴样细胞，但它们却无法成长为成

熟的淋巴细胞。急性淋巴细胞白血病和其他癌症一样，癌细胞过量增生的同时，正常细胞的成长也莫名地终止。于是产生了过多的淋巴样细胞，但因之不能成熟，它们无法履行其对抗细菌的正常功能。卡拉虽有过量的淋巴细胞，但却免疫力低下。白细胞是在骨髓中产生的。我在初次见到卡拉的第二天上午，在显微镜下看见了她的骨髓穿刺活检样本，发现它极不正常。骨髓虽然表面上看是无定形的，但事实上，骨髓是一个高度组织化的组织，是成人的造血器官。通常情况下，骨髓活检含有“骨针”，这些“骨针”正是血细胞生长的岛屿——培养新血液的苗圃。在卡拉的骨髓中，这个组织已被完全摧毁。一波又一波的恶性原始细胞充满了（骨）髓隙，覆盖了所有的骨骼和组织，没有留下任何造血的空间。

卡拉处在“生理深渊”的边缘。她的红细胞计数降得太低，已无法进行充分的氧气供应（现在回想起来，她的头痛，是缺氧的第一个迹象）。她的血小板（负责凝血的细胞）已经崩溃到几乎为零，导致了她身体上的瘀伤。

她的治疗需要非凡的技巧，需要进行化疗来杀死白血细胞，但是化疗同时会大量消灭残存的正常血细胞。为了拯救她的生命，我们要把她推入深渊之渊。对卡拉来说，唯一的出路，就是置之死地而后生。



1903年（魏尔啸在柏林去世一年后），西德尼·法伯出生在纽约州的水牛城。他的父亲西蒙·法伯（SimonFarber）在波兰时是船员，19世纪末移民美国，从事保险代理的工作。这个家庭住在城东边一个封闭、保守的犹太社区，与经济不稳定的店主、工厂工人、簿记员和商贩为邻。老法伯望子成龙，为孩子们的学业设立了很高的标准。他们在楼上可以使用犹太人的意第绪语，但在楼下只许说德语和英语。老法伯经常把一些课本带回家，散放在饭桌上，希望每个孩子选择一本书熟读，然后为他做详细的读书报告。

西德尼·法伯在14个孩子中排行老三。他在这种高期望的环境中茁壮成长。在大学里，他主修了生物学和哲学。其间，他靠着在音乐厅演奏小提琴半工半读，完成了自己的大学学业，于1923年从水牛城大学毕业。由于能说一口流利的德语，他得以先后在德国海德堡和弗赖堡接受医学训练，表现出色。第二年，他挤进了波士顿哈佛医学院，成为一名二年级医学生（从纽约中转海德堡，回到波士顿——这种绕弯的求学路线，当时并不少见。20世纪20年代中期，犹太学生往往发现自己没有机会进入美国医学院，于是他们经常在欧洲，甚至德国的医学院取得成功之后，再返回故土美国学习医学）。法伯以一名外来的转学生身份进入哈佛大学，同学们发现他为人傲慢，令人难以忍受。而他自己也备受折磨，因为他要重修已经学过的课程。他为人一本正经、严谨、细致，装束和行事又拘泥刻板，风度威

严。因为有上课时穿正式西装的癖好，他很快就获赠绰号“四扣西德”。

20年代晚期，法伯完成了病理学的高级培训，在波士顿儿童医院担任该院第一位全职病理学家。他完成了一部出色的儿童肿瘤分类研究报告，以及一本教科书——《尸检》（ The Postmortem Examination ）。它被人们普遍奉为该领域的经典之作。30年代中期，他已经是一名杰出的病理学家，牢牢地困在医院的后巷里，被人称作“给死人看病的医生”。

然而，法伯内心翻滚着治病救人的渴望。1947年夏天，他坐在地下室的实验室里，突然脑海里灵光一闪。在所有的癌症中，他要选择把注意力重点放在最古怪、最无望的病种上面——儿童白血病。根据他的推断，要理解整个癌症，你需要从它复杂的底部开始，也就是它的“地下室”。而白血病，尽管有许多特质，却也有一项独特的诱人之处——它是可以计量的。

科学始于计数。要理解某一现象，科学家必须首先描述它；为了客观地描述它，就首先必须对它进行测量。如果癌症医学要转变成一门严谨的科学，就需要对癌症进行某种形式的测量——用某种可靠的、可重复的方式来进行计量。

在“可测量”这一方面，白血病几乎有别于所有其他类型的癌症。在CT扫描和核磁共振这些手段问世之前，对于肺内或乳房内的固体肿瘤的大小变化，几乎不可能进行数值测量——你无法测量你看不到的东西（除非进行外科手术）。但白血病细胞，在血液中自由浮动，可以像测量血细胞那样容易地进行计量——只需提取血液或骨髓的样本，然后放到显微镜下观察即可。

法伯推断：如果可以对白血病细胞进行计数，那么任何治疗手段，比如把一种化学物质置入血液循环，其在患者体内产生的效力都可以得到评估。他可以观察到血液中细胞的生死，并用它来衡量用药的成与败。他可以对癌症开展一项“实验”。

这一想法在法伯脑海里挥之不去。在20世纪40年代和50年代，年轻的生物学家们深受观微知著思想的激励。因为从简单入手、自下而上的研究，能对复杂性达成最好的理解。如细菌这样的单细胞生物将揭示如人类这般大型多细胞动物生命的运作。1954年，法国生物化学家雅克·莫诺（JacquesMonod）隆重宣布：大肠杆菌（一种微小的细菌）所揭示的真相，也必定适用于大象。

对于法伯来说，白血病就代表了这种生物范式。从这个简单的“非典型野兽”入手，他能深入探索其他更为复杂的癌症世界；细菌也可以教他如何来思考大象。法伯天生就是一位反应敏捷的直觉型思想家。在这里，他同

样凭着本能快速做出了判断。那个10月的早晨，从纽约寄来的包裹正在实验室里等他。他撕开包裹，拿出装有化学制剂的玻璃瓶，同时几乎没有意识到，他正在揭开一席对于癌症全新思考的大幕。

---

① 虽然微生物与感染之间的联系当时尚未建立起来，但贝内特已熟知往往因脓肿或伤口所致的脓与脓毒症、发热和死亡之间的联系。

② 认识到艾滋病毒（HIV）为一个病原体，以及该病毒在全球范围的快速蔓延后不久，人类就抛弃了最初观察到的、带有文化歧视性的“该病偏爱同性恋”这一认识。

③ 魏尔啸并没有发明这个词，不过他全面地描绘了肿瘤形成。

比断头台还嗜血的怪物

白血病的医学意义，一直与其高发病率不相称……事实上，在治疗全身系统性白血病时所遇到的问题，为整个癌症研究指明了所要采取的大方向。

——乔纳森·塔克（Jonathan Tucker）《艾莉：对抗白血病的孩子》（Ellie, A Child’s Fight Against Leukemia）

对已扩散的癌症进行的治疗，成功的很少……往往只能眼睁睁地看着肿瘤越长越大，而病人越变越瘦小。

——约翰·拉斯洛（John Laszlo）

《儿童白血病的治疗：进入奇迹时代》

（The Cure of Childhood Leukemia, into the Age of Miracles）

西德尼·法伯接到化学制剂包裹之际，正值医学史发展的一个关键时刻。20世纪40年代末，在全美各地的实验室和诊所中，新发明的药品滚滚而来。其中最具标志性的是抗生素，如在“二战”期间被利用到穷尽的珍贵药品青霉素（1939年，青霉素要从用药患者的尿液中重新提取、回收，再次提炼出每一颗珍贵的药物分子）。但到了50年代初期，青霉素的产量达到了几千加仑 ① 。1942年，默克公司发出的第一批青霉素虽仅有5.5克，却是美国库存抗生素的一半。十年后，青霉素得以高效地大批量生产，每一支的价格已降至4美分，仅为半加仑牛奶成本的1/8。

新的抗生素也随青霉素接踵而来：1947年，推出氯霉素；1948年，四环素。1949年冬天，又一种神奇的抗生素——链霉素，从一个养鸡场院落的菌块中提取出来，《时代》周刊（Time）在其封面上惊呼：“良药就在自家后院。”在儿童医院偏僻的一角有一座红砖建筑，这就是法伯私人的后院，微生物学家约翰·恩德斯（JohnEnders） ② 在那里用旋转的塑料瓶培养脊髓灰质炎病毒。在此基础上，萨宾（Sabin）和索尔克（Salk）将实验成果推向高潮，培养出了脊髓灰质炎疫苗。新的药物在以惊人的速度相继出现：到了1950年，有一半以上的常用药品在十年前都是闻所未闻的。

也许比这些神奇药物意义更重大的，是发生在公众健康和卫生领域的变化大大改变了美国的疾病面貌。原本可以在几星期内造成整个地区人口大量死亡的传染病——伤寒，随着几座城市大力改善市政供水、清洁水源，逐渐消失了。就连肺结核这种19世纪臭名昭著的“白色瘟疫”，其发病率也急剧下降。从1910年到1940年，肺结核发病率下降了一多半，这主要是由

于卫生条件的改善和公共卫生的努力。在半个世纪的时间里，美国人的预期寿命从47岁增长到了68岁。这种寿命的大幅度增长，超过了以往几百年成就的总和。

“二战”后医学取得“横扫天下”的胜利，说明了在美国人的生活 中，科学和技术具有引发变革的伟大力量。医院如雨后春笋一般涌现——从1945年到1960年，在全国范围内兴建了近千家新医院；1935年至1952年之间，求医患者的人数从700万增加到了1 700万，增长了两倍多。随着医疗护理条件的显著改善，人们对“治愈疾病”也寄予了更大的期望。正如一位医学院学生观察到的：“当医生告诉病人他的病情无药可治时，病人难免觉得受到了冒犯，甚至会怀疑医生是不是已经落伍了。”

居住在卫生的郊区新城的年轻一代，梦想着“有病皆愈”——没有疾病、没有死亡的人生。他们受到“人生天长地久”的催眠，尽情地享受耐用消费品，如船一样大的斯图贝克汽车（Studebakers）、人造丝的休闲西服、电视机、收音机、度假别墅、高尔夫俱乐部、烤肉、洗衣机。在长岛的土豆田里建起来的郊区定居点莱维敦（Levittown）就是这样一个象征性的乌托邦；在人们的焦虑排行榜上，“疾病”已经落在了“养育子女”和“财务问题”之后，排在第三名。事实上，“养育子女”成为了一项当时前所未有的举国事业，生育率稳步攀升，1957年，在美国每七秒就有一名婴儿出生。如同经济学家约翰·加尔布雷思（John Galbraith）所描述的“富裕社会”同样被人们想象为一个永远年轻、永葆健康的无敌社会。



然而在所有的疾病中，癌症却拒绝跟随“前进的步伐”。如果肿瘤纯粹只是局部性的（即局限于单一器官或部位，可以由外科医生切除），那么它尚有被治愈的机会。这些步骤后来被称为“切除”，是19世纪“外科手术大进步”所传承下来的遗产。比如，一个孤立的恶性乳房肿块，可以通过“根治性乳房切除术”进行切除。这是由约翰·霍普金斯大学伟大的外科医生威廉·霍尔斯特德于19世纪90年代首创的技术。随着20世纪初X射线的发现，放射线也可以被用于杀死局部位置上的肿瘤细胞。

但是从科学上来讲，癌症仍然是一只黑箱。最佳治疗法是把这种神秘实体整个切掉，而不是用较深邃的医疗见解进行治疗。医生治愈癌症（如果可以治愈的话）只有两种手段：手术切除肿瘤或用放射线烧灼——在灼热射线与冰冷刀具之间做出选择。

1937年5月，几乎在法伯开始化学药物实验的整整十年前，《财富》（Fortune）杂志公布了它对癌症医学做的所谓“全景调查”。报告非常令人不安地说：“令人吃惊的事实是：不论是治疗还是预防，都没有引入新的

治疗原理……对该病的治疗方法已经更高效、更人性化了，技术精湛的现代无痛手术，已经取代了无麻醉剂、亦不消毒的原始手术。用X射线和激光进行的辐射治疗，取代令过去几代患者痛彻骨髓的咬食腐蚀剂的手段……但事实上，癌症的‘治愈’仍然只依靠两个原理——去除和破坏病变组织（前者通过手术，后者通过X射线），尚未证明有其他治疗手段。”

《财富》杂志这篇文章的标题为《癌症大黑暗》。作者认为“黑暗”指的不仅是医学上的黑暗，也同样来自于政治。抗癌医学之所以“卡壳”，不但是卡在“环绕癌症的医学谜团”上面，也卡在“对癌症研究的全面忽视”这一环节。“在美国，致力于基础癌症研究的基金会不超过二十几家。提供的经费也从500美元到200万美元不等。但其总值肯定不会超过500万美元……而大众却乐于一下午就花费这笔总值的1/3去观看一场大型的橄榄球比赛。”

与科研经费的停滞状态相比，癌症本身的迅速崛起更令人印象深刻。在19世纪的美国，癌症肯定已经存在并且被注意到了，但是，当时癌症在很大程度上仍潜伏在众多常见疾病的阴影之下。1899年，水牛城的著名外科医生罗斯威尔·帕克（Roswell Park）认为，癌症总有一天会超越天花、伤寒、肺结核，成为全国最主要的死亡原因。这一言论当时被视为“危言耸听”，是一个日夜都在做癌症手术的人的夸张揣测。然而，在这个十年结束的时候，帕克的言论变得越来越具有可信度，且越来越像“先见之明”。当时，伤寒除了一些零星的爆发，正变得越来越罕见；天花病例也逐渐绝迹，到1949年，它在美国完全消失。而与此同时，癌症已经超越了其他疾病，在“夺命杀手的阶梯上”一路攀升。从1900年到1916年，癌症的死亡率增长了29.8%，略高于结核病；到1926年，癌症已成为全美第二常见的死因，仅次于心脏疾病。

向全民呼吁建立一个全国性应对癌症方案的并不仅仅有《癌症大黑暗》这一篇文章，1937年5月，《生活》（Life）杂志也发布了自己的“讨癌檄文”，传达了同样的紧迫感；在当年4月和6月，《纽约时报》（ New York Times）就“癌症发病率上升”先后发表了两份报告。当1937年7月“癌症”出现在《时代》周刊上的时候，人们对“癌症问题”的兴趣，就像一个疯狂的传染源，在媒体上激烈地蔓延。



在美国，自从20世纪初，就不断有人呼吁“建立一个系统性对抗癌症的国家响应机制”。1907年，一群癌症外科医生聚集在华盛顿威拉德饭店，成立了一个新的组织——美国癌症研究会（the American Association forCancer Research），向国会争取更多的资金用于癌症研究。1910年，在该组织的游说下，塔夫脱总统向国会提议建立癌症研究的国家实验室。

尽管该计划起初赢得了人们的关注，但是几经尝试之后，由于缺乏政治上的支持，这一计划在华盛顿被搁置起来。

20年代末，塔夫脱做出提案的十年之后，癌症研究领域找到了一位意想不到的新斗士——马修·尼利（MatthewNeely）。这位来自西弗吉尼亚州费尔蒙特的律师，个性坚韧、为人热情，第一次入选参议院。尼利虽然在政治科学方面经验较少，但已经注意到在过去十年中，癌症死亡率的显著增加——从1911年的7万人达到1927年的11.5万人。尼利请求国会拨款500万美元，奖励“能够阻止人类癌症的任何研究信息”。

这样一个浅薄的提议，相当于在警长办公室里挂上一幅通缉犯的照片，当然只能招来浅薄的反应。在几个星期内，尼利在华盛顿的办公室就被数以千计的信件淹没了，从江湖医生到信仰治疗师都纷纷推销自己的“治癌良方”：面膜、补药、油膏、涂油手帕、药膏、圣水……这些反馈激怒了国会，最终批给了尼利的“癌症防治法案”5万美元，近乎闹剧似地将其预算砍到了只有之前所要求数额的1%。

1937年，不屈不挠的尼利再次入选参议院，并发起了又一次全国性抗癌运动。这次他不再是孤军奋战，而是跟参议员荷马·伯恩（Homer Bone）和众议员沃伦·马格努森（Warren Magnuson）采取联合行动。到这个时候，癌症已经引起公众的广泛关注。《财富》和《时代》周刊的文章激起了公众的焦虑和不满，而政治家们则急于表现出具体的回应。同年6月，参众两院举行了一次联席会议，共同起草了一项立法来解决这个问题。经过初步的听证，该法案在国会火速通过了各种程序，于1937年7月23日得到一致通过。两周后，8月5日，罗斯福总统签署了“国家癌症研究所法案”（National Cancer Institute Act）。

该法案催生了一个国家级科学机构——国家癌症研究所（NCI）。该机构旨在协调各类癌症研究与教育。③ 研究所设立了一个科学家咨询理事会，成员来自各大学和医院。地点设在距离首都只有几英里 ④ 的郊区贝塞斯达（Bethesda），研究所拥有最先进的实验室、闪闪发光的大厅和会议室、绿叶覆盖的拱廊和花园。1938年10月3日，在为实验室建设破土动工之际，伯恩参议员信誓旦旦地宣布：“国家正集结全力征服癌症，这是有史以来鞭笞人类的最大祸害。”经过近20年几近徒劳无功的努力，一个“协调性对抗癌症的国家响应机制”似乎终于走上了正轨。

所有这一切都在朝正确方向迈出勇敢的一步，但这一步生不逢时。1938 年初冬，贝塞斯达的国家癌症研究所园区刚刚启动几个月，世界就风云突变，对抗癌症的斗争被另一种战争带给世人的震撼所掩盖。这一年的11月，纳粹军队在全德国展开反犹太人的行动，将成千上万的犹太人赶进集中营。冬末，亚洲和欧洲各地爆发了军事冲突，为第二次世界大战揭

开序幕。到了1939年，这些小规模冲突导致了战争全面爆发，1941年12月，美国也卷入了全球战火，再难脱身。

战争需要国家大幅调整“优先事项”的安排。国家癌症研究所曾希望把在巴尔的摩的美国海军医院，改组为临床癌症中心。随着战争的爆发，该医院被迅速改建成了一所战地医院。科研经费停滞，被分流到与战争直接有关的项目。科学家、游说者、内科医生和外科医生，从公众关切的“雷达屏幕”上消失了。一名研究人员回忆说：“大多数人都销声匿迹，他们的贡献通常在讣告中才能看到。”

人们也差点为国家癌症研究所写了“讣告”！国会承诺对“系统性抗癌响应机制”投入的资金从未兑现，国家癌症研究所也被打入“冷宫”。 40年代，研究所虽然配备了可以想象到的所有现代化设施，但是景色焕然的园区却沦为了一座“科学的鬼城”。一位科学家开玩笑地称它是“一处美好、安静的乡间僻壤。那些日子里在阳光充足的大窗户下迷迷糊糊地打盹儿很是惬意”。 ⑤

大众对癌症的呐喊也陷入了沉默。经过媒体简短而混乱的注意之后，癌症再次成为一种只能小声嘀咕、没人公开谈论的疾病。50年代初，身为乳腺癌幸存者，同时也是抗癌倡导者的范妮·罗斯诺女士（Fanny Rosenow）致电《纽约时报》，要求刊登女性乳腺癌患者支持团体的广告。电话接通了，令人费解的是，接电话的是该报的社会版编辑。当罗斯诺提出要求刊登她的声明之后，只听到电话另一头长时间的沉默。然后对方说：“对不起，罗斯诺女士，《纽约时报》不能在版面上刊登‘乳’或者‘癌’这两个词。”

“也许，你可以说将召开一个关于胸壁疾病的会议。”编辑继续说。

罗斯诺大为反感，挂断了电话。



法伯在1947年进入“癌症世界”时，十年前的舆论浪潮已完全消退。癌症已再次成为一个政治上无声的疾病。在儿童医院通风良好的病房内，医生与患者正在进行着一场仅属于他们自己的癌症战争。而在楼底下的通道里，法伯则以他的化学品和实验，开启了一场一个人的战斗。

这种孤立反而是法伯取得早期成功的关键。法伯与公众监督的聚光灯绝缘，促使他可以针对令人困惑的“癌症版图”中的一小片进行研究。白血病是疾病中的一个“孤儿”——内科医生抛弃了他，因为无药可救；外科医生抛弃了他，因为谁也不能对血液开刀。用一位医生的话来说，“从在某种

意义上讲，在‘二战’以前，白血病甚至算不上是癌症”。这种疾病寄生于疾病王国的“边陲”，是一个潜伏在学科之间和科室之间的“贱民”——恰与法伯本人同病相怜。

如果说白血病“属于”某一个领域的话，那就是对正常血液进行研究的血液科了。法伯认为，如果要找到对这一疾病的治疗方法，就应该从血液研究入手。如果他能发现正常血细胞是如何形成的，就能倒过来找出阻止异常白血病细胞生长的途径。于是，他的策略是采用“从正常到异常”这种方法，“反向”对抗癌症。

法伯对正常血液知识的了解大多得自于乔治·迈诺特（GeorgeMinot）。迈诺特身材消瘦、头顶渐秃，眼窝深陷但目光锐利，举手投足颇有贵族气质。他管理的实验室位于波士顿的哈里森大街一座有柱廊的砖石建筑中，距离朗伍德大街那一大片包括儿童医院在内的医疗建筑群仅数英里之遥。就像许多哈佛大学的血液学家一样，法伯在加盟儿童医院之前，曾于20年代在迈诺特那里接受过短期培训。

每十年，都有一个独特的“血液之谜”。在迈诺特的时代，这个谜题是恶性贫血症。“贫血”是红血细胞的缺乏，最常见的形式就是缺乏生成红细胞的关键养分——铁。但是，迈诺特所研究的这个“贫血症”变种——恶性贫血，并不是由于缺铁引起的（事实上，它的名字来源于固执地采用“补铁”来治疗贫血的标准疗法）。患者被喂入难以下咽的混合食物——半磅鸡肝、半熟的汉堡包、生猪胃，甚至还有一次吞下了迈诺特的一位学生反流的胃液（伴有黄油、柠檬和香菜做调料）。最终1926年，迈诺特及其研究组令人信服地得出结论：造成恶性贫血的原因，是缺乏一种关键的微量营养素，一种后来被确定为维生素B12的单分子。因为这一开创性工作，迈诺特和他的两位同事荣获了1934年的诺贝尔生理学或医学奖。迈诺特证明，只要引入一种单分子就可以治疗这种复杂的血液系统疾病，使血液恢复正常。血液这种器官，其活动的开与关，是由“分子开关”控制的。

还有一种迈诺特研究小组尚未研究的营养性贫血，它滋生于万里之外英国商人拥有的孟买织布厂里。工厂由当地榨骨吸髓的爪牙代理管理。这里的工资一直维持在极低水平，导致工人们生活在赤贫中，营养不良、缺医少药。因此，从道德意义上来说，这是另一种“恶性”贫血。20世纪20年代，英国医生为这些工人做身体检查，以研究这种长期营养不良产生的影响。他们发现，其中许多人，特别是妇女分娩后，发生了严重的贫血（这是又一个“殖民地的诱人魅物”——在大量的人口中创造某种苦难状况，然后进行社会学或医学的实验）。

1928年，年轻的英国医生露西·威尔斯（LucyWills）刚从伦敦妇科医学院毕业，靠着一笔补助金远赴孟买，以研究这种贫血症。威尔斯是血液学家

中的另类，她受到强烈好奇心的驱使，愿意冒险远赴一个遥远的国度，幻想解决一种神秘的贫血症。她知道迈诺特的工作。但是她发现，孟买的贫血症与迈诺特研究的贫血症不同，无法通过摄入迈诺特的“混合食品”或维生素B12来扭转病情。令人惊讶的是，她发现用当时在英国和澳大利亚“食疗推崇者”中逐渐风行的暗色酵母酱食品，能治愈这种贫血症。威尔斯不能确定酵母酱中的哪个关键性化学养分发挥了作用，遂把它称为“威尔斯因子”。

后来证明“威尔斯因子”竟然是叶酸，这是一种类似维生素的物质，常见于水果和蔬菜中（酵母酱中含有丰富的叶酸）。细胞分裂时需要进行DNA复制——DNA是一种携带细胞中所有遗传信息的化学物质。而叶酸是DNA的关键组成部分，也因此，叶酸对细胞的分裂至关重要。人体中的细胞分裂以最惊人的速度制造血细胞，每天，要产生超过3000亿个细胞。因此，血液的产生特别地依赖叶酸。当叶酸匮乏时（如在孟买，这里的男女无钱食用蔬菜），骨髓就停止生成新的血细胞。数以百万计的半成熟细胞喷涌而出，就像卡在“生产线”上的半成品。骨髓成了一个无法正常运转的工厂，一个营养不良的生理工厂，这不禁令人诡异地联想到孟买的织布厂。



法伯在1946年初夏忙于研究维生素、骨髓与正常的血液之间的联系。事实上，他受这些方面启发而进行的第一期临床试验，演变成了一个可怕的错误。露西·威尔斯曾经发现，如果为营养缺乏的病人摄入叶酸，可以恢复他们正常的造血。法伯不知道如果让白血病患儿服用叶酸，是否可以让他们的血液也恢复正常。顺着这一牵强的想法，他在获得了一些人工合成的叶酸之后，招募了一批白血病患儿列队实验，开始为他们注射叶酸。

但在随后的几个月里，法伯发现叶酸非但没有阻止白血病的发展，反而加速了白血病的恶化。一位病人的白细胞计数，几乎翻了一倍。另一位病人的白血病细胞暴增，涌入血液中，并且令恶性细胞渗出皮肤。法伯匆忙地终止了实验。他称这种现象为“加速”，就好像某种危险物体在自由落体中加速落地。

法伯的试验令儿童医院的儿科医生们大为愤怒。这种合成叶酸不仅加剧了白血病病情，还可能促使病童死亡。但法伯感兴趣的是，既然叶酸能促进儿童白血病细胞的发展，那么，如果他能用某种药物切断病童体内叶酸的供应，将会发生什么情况呢？比如一种“反叶酸”（叶酸拮抗剂）？一种阻挡白血细胞生长的化学物质，能否阻止白血病？

迈诺特和威尔斯的观察开始恰当地纳入一副模糊的图画。如果起初骨髓是一个繁忙的细胞工厂，那么受到白血病浸淫的骨髓就是在超速运转的工

厂，疯狂地“制造”癌细胞部件。迈诺特和威尔斯通过向体内添加营养素，可以打开骨髓生产线。那么，通过切断营养素的供给，是否可以关闭它？是否可以借鉴孟买纺织厂工人的贫血症，在波士顿的医院里重做医疗上的探索？

从儿童医院地下实验室走回到他位于布鲁克林区艾默里街住所的长路上，法伯不断地思考这样一种药物。他的家用暗色木板铺就，晚餐通常都是随意打发。法伯的妻子诺玛（Norma）是一位音乐家兼作家，总爱谈论歌剧和诗歌；而法伯则会谈论尸体解剖、药物试验和患者。在他晚上返回医院的时候，诺玛清脆的钢琴声在他身后回响。抗癌化学品的前景困扰着法伯，他以一种痴迷者的热情想象着它，憧憬着它。但他不知道这种药会是什么，或要把它称为什么。我们现在所理解的“化疗”概念，当时尚未应用于抗癌药物上 ⑥ 。法伯梦想中如此生动的“抗维生素”治疗手段，在当时尚不存在。



在法伯第一次颇具灾难性的药物试验中所使用的叶酸，来自于他的一位老友、化学家耶拉普拉伽达·苏巴拉奥（YellapragadaSubbarao），大多数同事叫他“耶拉”。他在许多方面都称得上是位先驱，既是一名有着内科医生背景的细胞生理学家，又是一位无意中闯入生物学领域的化学家。其“铤而走险”的个性，也预示他在科学上的曲折迂回。苏巴拉奥于1923年抵达波士顿，身无分文，全无准备。当时他刚完成了在印度的医疗培训，获得了在哈佛大学热带卫生学院攻读学位的奖学金，然而他发现，波士顿的天气离“热带”实在是相去甚远。在波士顿寒冷狂暴的冬天，苏巴拉奥没有在美国行医的执照，所以也找不到做医生的工作，只能栖身布里格姆妇女医院（Brigham and Women's Hospital）做夜班门房，工作内容包括开门、换床单和清洗便盆。

不过这样的工作倒是给苏巴拉奥带来了机会，他在医院交结朋友、建立联系，不久就被调到了生化部，做一名研究人员，上白班。他最初的项目是从活细胞中提纯分子，对它们做化学上的“解剖”以确定其成分，从本质上说，就是对细胞进行生化解剖。尽管这种工作更多需要的是坚持，而不是想象力，但成果显著。苏巴拉奥提纯了一种叫ATP的分子，这是一切生物的能量来源（ATP在细胞中携带“化学能量”）；还提纯了另一种称为“肌氨酸”的分子，它是肌肉细胞中的能量载体。这些成就中的任何一项都应该足以保证他在哈佛大学获得教职。但苏巴拉奥是一个外国人，有厚重的口音，且性格孤僻，喜欢昼伏夜出，崇尚素食；他住在闹市区的一所单间公寓中，只与其他的“夜行动物”结交，如法伯。1940年，由于得不到教职和认可，苏巴拉奥一怒之下转投到位于纽约州北部美国氰胺公司旗下的立达制药厂实验室（LederleLabs），负责一个从事化学合成研究的小组。

在立达制药厂，耶拉·苏巴拉奥迅速重启了自己原有的战略，专心研制细胞内天然化学物质的人工合成版本，希望能用它们来作营养补充剂。20世纪20年代，另一家药物公司礼来制药公司（EliLilly）已经靠销售浓缩型维生素B12治疗营养不良型恶性贫血而财源滚滚。苏巴拉奥决定把重点放在对其他贫血症的治疗上来，即被人忽视的叶酸缺乏型贫血症。但到1946年，在饱尝多次从猪肝脏中提取叶酸的失败后，苏巴拉奥改弦易张，在一群科学家的帮助下从头开始合成叶酸。

合成叶酸的化学反应带来了一笔偶然的红利。因为这一反应有几个中间步骤，所以苏巴拉奥的团队可以通过对配方稍作调整制造出在分子结构上密切相关的叶酸变体，这些变体具有一些意想不到的性质。通常，酶和受体通过“认出”细胞分子的化学结构而发生反应，但是极近似地模仿了自然分子结构的“诱饵分子”会和受体或酶结合，从而阻止它们发生其他反应，就像一把假冒的钥匙阻塞了锁孔一样。因此，苏巴拉奥研制的某些分子类似物就可作为叶酸拮抗剂来发挥作用。

这些正是法伯梦寐以求的“抗维生素”。法伯写信给苏巴拉奥，问他可否让他用“叶酸拮抗剂”治疗白血病患者。苏巴拉奥同意了。1947年夏末，第一批拮抗剂就从立达制药厂在纽约的实验室寄到了法伯的实验室。

---

① 1加仑（美）＝3.785412升。

② 约翰·富兰克林·恩德斯（1897.2.10~1985.9.8）与托马斯·哈克尔·韦勒和弗雷德里克·查普曼·罗宾斯共同获得了1954年的诺贝尔生理学或医学奖，以表彰其“发现了脊髓灰质炎病毒在多种类型组织中培育生长的能力”。

③ 1944年，NCI成为国家卫生研究院（NIH）的下属单位。这预示了在接下来的十年，其他专门性疾病研究所的建立。

④ 英制长度单位，1英里＝1.609344公里。

⑤ 1946-1947年，尼利和议员克劳德·派帕尔（ClaudePepper）提出了第三个国家癌症法案，但是1947年在国会里以微弱差距被否决。

⑥ 西格（D. R.Seeger）和哈钦斯（B.Hutchings）是这个团队的另两位关键成员。

法伯下战书

千百年来，饱受这种疾病折磨的患者几乎成了任何可想象得到的实验对象。为了寻得某种有效的救治手段治疗这种棘手的疾病，无论田野、森林，抑或药店、庙宇，都被搜罗一空。几乎所有动物都无一幸免地做出了贡献，不论毛发或皮、牙齿或趾甲、胸腺或甲状腺、肝或脾。

——威廉·班布里奇（William Bainbridge）

要找根除这一祸害的方法……只能留待偶然的尝试和未得协调的研究。

——1946年《华盛顿邮报》（The Washington Post）

位于波士顿朗伍德医院西南方七英里处的多尔切斯特（Dorchester），是个典型的新英格兰郊区小镇，西邻煤烟重重的工业区，东面大西洋的灰绿色海湾，在这一片三角地带恣意存生。20世纪40年代后期，一波又一波的犹太人和爱尔兰移民落脚此处，包括造船工、铸铁工、铁路工程师、渔民和工厂工人，搬进木板墙的砖房里。住宅区沿着蜿蜒的蓝山大道一路上行。多尔切斯特由此焕然一新，成为了典型的郊区住宅城。沿着河边，有公园和游乐场，还有一个高尔夫球场、教堂和犹太会所。每个周日的下午，各家各户汇聚在富兰克林公园，穿行在绿叶点缀的小路上，或在动物园观看鸵鸟、北极熊和老虎。

1947年8月16日，住在动物园对面住宅区里，一名波士顿船厂工人的孩子离奇地病倒了。孩子名叫罗伯特·桑德勒（Robert Sandler），只有两岁，两个多星期以来持续低烧，体温忽高忽低同时伴有日益严重的昏睡，面无血色。他的孪生兄弟埃利奥特，则身体健康，活泼可爱。

桑德勒第一次发烧十天后，病情明显恶化，体温攀高，脸庞也从红润色变成了一种诡异的奶白色。他被送到了波士顿儿童医院。他的脾（一个拳头大小的、负责储存和制造血液的器官，位于胸腔中，通常很难感觉到）明显肿大，像塞满东西的袋子一样垂了下来。法伯用显微镜观察他的血液，发现成千上万不成熟的淋巴白血病原始细胞，正在疯狂地进行分裂。它们的染色体不停地凝聚、展开，就像拳头握紧又松开。

桑德勒抵达儿童医院的时候，法伯刚刚在几周前收到来自立达实验室的第一个包裹。1947年9月6日，法伯开始为桑德勒注入喋酰天冬氨酸（pteroylaspartic acid，或称PAA），这是立达出品的第一种叶酸拮抗剂。（当时，进行药物临床试验通常不需要患者方同意——甚至试验有毒的药物也不需要。家长偶尔会被笼统地告知所要进行的试验，孩子们则几

乎从未被告知过或征询过意见。关于人体实验的“纽伦堡规则”要求受试患者明确、自愿地同意。该规则起草于1947年8月9日，也就是PAA试验之前不到一个月的时间。远在波士顿的法伯是否听说过这种“需要患者同意的规则”，不得而知。）

PAA收效甚微。在接下来的一个月，桑德勒越来越没精神；走起路来也开始跛腿，这是白血病压迫脊髓的结果。他还出现了关节疼痛，随之全身转移，剧痛无比。然后白血病在他的某一大腿骨处爆发，造成骨折，并引发了无以名状的疼痛。到12月，病情似乎已经无望缓解。桑德勒的脾尖因为白血病细胞的作用而变得更加沉重，甚至垂到了骨盆里面。他精神倾颓、无精打采、身体肿胀、面色苍白，几乎奄奄一息。

然而在12月28日这一天，法伯又从苏巴拉奥和克尔特那里收到了一种新型叶酸拮抗剂——氨基喋呤，其结构略微区别于PAA。这种药物一寄到，法伯就立即将它注入了小男孩体内，希望至少能给男孩的癌症带来些许的缓解。

结果反应很显著。曾经攀到了天文数字的白细胞计数（在9月是1万，11月是2万，12月接近7万），在药物的作用下突然停止了，原地踏步。然后更惊人的是，计数开始下降了，白血病原始细胞逐渐在血液中减少，几乎消失殆尽。到了新年之夜，计数下降到了峰值的1/6，接近正常值的水平。癌细胞并未完全消失。虽然在显微镜下显示仍然有恶性白细胞，但它已暂时得到缓解，在波士顿这个寒冷的冬季，冻结在男孩的血液中。

1948年1月13日，桑德勒回院复诊，这是他两个月内第一次自己走进诊所。他的脾脏和肝脏已经大幅缩小，因此法伯指出他的衣服“在腹部那里变得非常宽松”。他的出血已经停止，胃口大开，仿佛想补上六个月以来错失的美味。到了2月，法伯注意到孩子的灵敏性、营养和活动量都已和他的双胞胎兄弟不相上下。在短短的一个月左右的时间里，罗伯特·桑德勒似乎又变得和埃利奥特·桑德勒一模一样了。



桑德勒的病情出现缓解，在白血病的历史上前所未有，这让法伯开展了一系列忙碌的治疗工作。1948年初冬，更多的孩子来到了他的诊所：有喉咙痛的三岁男孩、头部和颈部有硬块的两岁半女孩等等，它们最终都被诊断为儿童急性淋巴细胞白血病。来自耶拉的叶酸拮抗剂供应充足，患者也迫切地需要这些药品治疗，于是法伯又增聘了一些医生来从旁协助，包括血液学家路易斯·戴蒙德（Louis Diamond）和一组助理：詹姆斯·沃尔夫（James Wolff）、罗伯特·默瑟（Robert Mercer）和罗伯特·西尔维斯特（RobertSylvester）。

法伯第一次临床试验的失败，曾激怒了儿童医院院方。现在的第二次临床试验把院方的忍耐逼到了墙角。医院通过表决，认为白血病病房的气氛过于激进、太过冒险，不利于医学教育，因此决定从白血病化疗病房撤出所有儿科实习医生。这一决定实际上让法伯小组陷入了“孤军奋战”的境地。法伯和他的助手们只能亲自承担所有照顾病人的工作。正如一名外科医生指出的那样，患有癌症的儿童，通常都被“塞到医院偏远角落里的病房中”。儿科医生认为，既然他们已经离死不远了，何不更仁慈温和一些，“让他们平静地死去”。一位临床医生建议，将法伯新的“化学品”只留作挽救孩子生命的最后一招。这令法伯不禁回想起自己以前作为病理学家的生活。他忍不住反唇相讥：“真到那个时候，你需要的唯一药品就是防腐液了。”

法伯把靠近卫生间的一间病房的里屋改造成了一间临时诊室。他原本不多的助手也被安置在了病理科空置的里屋、楼梯井、办公室。院方的支持是微不足道的。法伯的助手们要自己削尖骨髓针，这种古老过时的做法犹如让外科手术师自己在磨刀石上磨刀。他的工作人员注重细节，一丝不苟地跟踪记录患者的病情：每一次血球计数，每一次输血，每一次发热，都要详细记录。如果能战胜白血病，那么法伯希望能为后人记录下这场战役中的每一分钟，即使没人愿意亲眼见证。



1948年的冬天凛冽阴沉，奇寒降临波士顿。雪灾爆发，令法伯的诊所陷入停顿。朗伍德大街狭窄的柏油路堆满了泥泞的雨雪；地下室通道中，即使在秋天也暖意不足，而现在更是冰冻彻骨。每天注射叶酸拮抗剂已不可能，法伯团队只好退而求其次，每周实施三次注射。2月，风雪减弱，又开始恢复日常注射。

同时，“法伯能治疗儿童白血病”的消息不胫而走，逐渐有越来越多的儿童前来求诊。一个又一个案例让人看到了一种令人难以置信的模式——叶酸拮抗剂可以促进白血病细胞计数的下降，有时甚至会令它们完全消失——至少暂时如此。还有像桑德勒那样显著缓解的病例。两个男孩通过氨基喋呤的治疗，可以返校读书。另一名曾卧床七个月的两岁半女孩，也能“游戏和到处跑动了”。血液恢复正常，几乎让孩子们恢复了稍纵即逝的正常童年生活。

但是同样的宿命仍然无法摆脱：癌症缓解几个月后，仍会不可避免地复发，即便耶拉最强大的药物也无能为力。这些白血病细胞会重返骨髓，然后迸发出来，进入血液，即使最活跃的叶酸拮抗剂，也不能遏制它们的增长。罗伯特·桑德勒用药后几个月里病情曾有好转，但仍于1948年殇逝。

然而即便只是暂时的缓解，它仍然是真正的缓解，极具历史意义。到1948年4月，法伯的治疗小组掌握了足够的数据可以在《新英格兰医学期刊》（New England Journal of Medicine）上发表一篇初步的医学报告。该小组已治疗了16例患儿，其中10例有疗效。有5名儿童（约1/3的初始群体）在确诊后的四个月，甚至六个月内，仍然存活。对白血病来说，六个月的生存几乎相当于永恒。



法伯的论文于1948年6月3日发表，有七页篇幅，挤满了表格、数字、显微镜照片、实验室量值和血球计数，论文的文字刻板僵硬、端正而不带感情，科学性极强。然而，它像所有伟大的医学论文一样引人入胜，像所有的杰出小说一样历久弥新。如今读来，当时的情境仿佛历历在目：波士顿诊所忙乱的日子里，患者命悬一线，法伯和助手们忙不迭时地为治疗这种一闪即逝又不时复发的可怕疾病寻找新药。这个故事情节起伏，有开端，有发展，不幸的是，也有结局。

一位科学家回忆说，当时医学界对这篇论文的反应是“怀疑、不相信和愤怒”。但是对法伯来说，他的研究提供了诱人的消息：癌症，即使是最恶性的一种，都可以用一种药物、一种化学药品治疗。在1947年到1948年之间的六个月里，法伯看见一扇门开启了，虽然时间短暂，但是门内充满了诱惑。只是随后门再次紧闭。然而他通过门廊瞥见了一种灿烂辉煌的可能性。通过积极的化学药物治疗，令一种侵略性的全身性肿瘤消失，这绝对是癌症历史上前所未有的先例。1948年夏天，法伯的一位助手为一名接受了氨基喋呤治疗的白血病患儿进行骨髓活检，结果令人难以置信。他写道：“骨髓看起来那么正常，让人恍惚以为可以‘治愈’白血病了”。

法伯的梦想的确如此。他梦见某种特异性的抗癌药物杀死恶性细胞，让正常细胞再生，重新回到它们的生理空间；他梦见一整套能消灭肿瘤细胞的抗癌药物；他梦见用化学药品治愈了白血病，然后再将这种施治经验应用于更一般性的癌症治疗中。法伯在抗癌医学领域掷下了挑战书，令整整一代医生和科学家投身于这场战争中。

隐秘的瘟疫

我们所选择的，用于以小见大地描绘宇宙的隐喻，反映了我们本身。

——史蒂芬·杰伊·古尔德（Stephen Jay Gould）

医学行业知道这种疾病已经3 000多年了。然而在这3 000多年里，人类一直在敲打医学界的大门，求寻一个“治愈之方”。

——1937年3月《财富》杂志

现在，轮到癌症这种疾病破门而入了。

——苏珊·桑塔格《疾病的隐喻》（Illness as Metaphor）

我们倾向于认为癌症是一种“现代病”，因为对它所用的隐喻非常现代。这是一种“过度生产”、一种暴发性增长的疾病，它的生长不可阻遏，坠入了无法控制的“深渊”。现代生物学鼓励我们把细胞想象成一架“分子机器”。而癌症，则因为无法停止其初始的指令（增长），而转型为一台坚不可摧、自我驱动的自动装置。

一如苏珊·桑塔格在《疾病的隐喻》一书中所强烈主张的：癌症是一种“典型的属于20世纪的苦难”，这种观念使人联想起另一种同样被认为是“一个时代的象征”的疾病——肆虐于19世纪的肺结核。桑塔格强调指出，这两种病都相似地“污秽”，“这是从词的本义上来说的——不吉、恶劣、令人感官上厌恶”。两者都会耗干生命力，都令患者迁延致死；在这两种病症中，“濒死”要比“死亡”更能体现疾病的本质。

两者虽然有这些相似之处，但肺结核毕竟属于另一个世纪。维多利亚时代的浪漫主义者把肺结核（或曰“痨病”）提升到了病理学上的一种极端表现——发热、不停不休、难以呼吸、极富强迫性。这是诗人的疾病：约翰·济慈（JohnKeats）在一个小房间里，俯瞰着罗马城的西班牙阶梯，渐渐地走向死亡；或者迷恋浪漫的拜伦（Byron），幻想着死于这种疾病，让他的情人心疼。1852年，梭罗（Thoreau）写道：“死亡和疾病往往是美丽的，就像……痨病引起的脸泛红光。”在托马斯·曼（ThomasMann）的《魔山》（The Magic Mountain）中，这种“脸泛红光”在其受害者身上释放了热烈的创造力——一种清醒、启发、宣泄的力量，似乎满载着时代的精华。

癌症，相比而言，则充满了更多的当代形象。正像外科医生兼作家许尔文·

努兰（Sherwin Nuland）所写的：癌细胞是一种不顾一切的“个人主义者”，“无论从哪一种意义上说都是一位不守规矩者”。“转移”（metastasis）这个词，被用来描述癌症从一个部位迁移到另一个部位。这个词是“meta”和“stasis”的奇特组合，拉丁语的意思是“超越平静”，这是一种脱缰的、部分不稳定的状态，很好地抓住了现代所特有的不稳定性。如果说痨病曾经通过病理性地掏空内脏来杀死患者（结核杆菌逐渐地蚀空肺部），那么癌症则是通过让体内充斥太多的细胞，而令患者窒闷而死；其意义恰与痨病的消耗互补，是一种“过度”的变态。癌症是扩张主义者的疾病；它侵入组织，在敌对的环境下，建立领地，在某一器官中寻觅“庇护所”，然后转移到其他器官。它疯狂地求生存、充满创意；它手段残酷、精明狡诈；它寸土必争，还具有防御意识。有时候，它似乎是在教我们要怎样才能生存下来。面对癌症就是面对一个同类物种，这一物种甚至比我们更适于生存。

癌症是一种令人绝望的、恶毒的现代恐怖幽灵。这种形象令人如此难忘，是因为它至少部分是真实的。癌细胞是正常细胞的惊人变态。癌症是一种非常成功的入侵者和殖民者，部分原因是因为它所凭借得逞的特性与我们作为一个物种所赖以取得成功的特性，是一样的。

像正常细胞一样，癌细胞也遵循最基础、最根本的单细胞一分为二的模式增长。在正常组织中，这一过程受到了精心的调控，由特定信号刺激增长，再由其他信号遏制。然而在癌症中，细胞则肆无忌惮地生长，滋生了一代又一代细胞。生物学家使用 “克隆”一词来形容来自同一个遗传祖先的细胞。我们现在知道，癌症是一种克隆性疾病。几乎每一个已知的癌（恶性肿瘤）都源于同一个祖先细胞，它获得无限的细胞分裂和生存能力之后，产生了无穷的子孙后裔。这是魏尔啸的箴言“细胞来自于细胞”的无数次循环、重复。

但是，癌症不仅仅是一种简单的克隆性疾病，它是一种“克隆与演化结合”的疾病。如果仅是生长没有进化，癌细胞就不会拥有强大的入侵、生存和转移的能力。每一代癌细胞都会创造出一部分基因上不同于母细胞的少量细胞。当化疗药物或免疫系统攻击癌细胞时，变异的克隆细胞就能抵御这种攻击成长起来，从而最适者生存。这种阴森残酷的突变、选择和过度生长的过程，持续不懈地循环，就演化出越来越适应生存和生长的细胞。在某些情况下，这些变异的细胞会加快吸取其他的变种。遗传的不稳定性就像一种“完美的疯狂”，提供了更多的诱因造就变异的克隆细胞。因此，癌症对“演化的基本逻辑”的应用不同于其他任何疾病。如果我们人类作为一个物种是达尔文式选择的终极产物，那么这种令人难以置信的、在我们体内潜伏的疾病，也同样是达尔文自然选择的终极产物。

这种隐喻的诱惑可能把我们带得很远。但这在探讨癌症这一主题的时候是

不可避免的。在开始写这本书的时候，我想象我的“工程”是撰写一部癌症的“历史”。但是后来不可避免地感到，我所撰写的不是某个“物”，而是某个“人”。我的主题日益演变成某个“人”一样的事物，有如神秘、扭曲的镜中影像。与其说这是一种疾病的历史，不如说这是一种更具人格化、更有血有肉的疾病的传记。



每一位传记作者都必须面对他的“传主”的诞生：癌是在哪里“降生”的？它有多大年纪？第一位把它归为疾病记录下来的人是谁？因此，我们需要重做一次开篇。

埃德温·史密斯（EdwinSmith）不是寻常之辈。他的身份一半是学者，一半是小贩，擅长伪造古董，还是自学成才的古埃及学家。1862年，他从埃及卢克索（Luxor）的一位古董商那里买了（也有人说是偷了）一张四米多长的埃及莎草纸（papyrus）。这篇莎草纸状况不佳，破碎泛黄的页面上写满了潦草的古埃及文字。现在，这篇文稿被认为写作于公元前17世纪，它转录了一部公元前2500年的手稿。复制者似乎是一位心神不宁的“文抄公”，下笔潦草，经常出错，因此往往要用红墨水在草纸边缘更正错误。

这篇古文稿于1930年被翻译出来，现在被认为可能是公元前2625年古埃及伟大的医生印和阗的教诲。印和阗是为我们所知古埃及王朝时代少数几个非皇族的埃及人，他是一位文艺复兴式的大师，是埃及文艺复兴运动的核心人物。作为国王佐塞尔（Djozer）的高官，他涉猎神经外科学，并在建筑领域大显身手，曾做出过最早的占星术和天文学研究。即使是古希腊人几百年后行进在埃及的大地上，面对这位如同熊熊烈火的伟大智者，也认为他是一位古代的法师，并把他与自己的医神阿斯克勒庇俄斯（Asclepius）融合为一。

但是，史密斯莎草纸令人惊讶的一点不是魔法和宗教的内容，而恰恰是缺少魔法和宗教的记录。虽然沉浸在法术、咒语、魅力的世界中，但是印和阗用超然、不加修饰的科学词汇来描写骨折和脊椎异位，仿佛他写的是一部现代外科教科书。莎草纸上记述的48个病例，包括了手部骨折、皮肤的多孔洞溃疡、头骨破碎，这些都被视为医学问题而非神秘现象。每个病例，他都做了解剖描述、诊断、总结和预后。

这位古代医生为世人点亮了一盏指路明灯，正是在它的照耀下，癌症才第一次作为一种独立的疾病浮现出来。印和阗在描述第45个病例时提出：“如果你检查病人的胸部有鼓起的肿块，并且发现肿块已经超过了胸部的范围；如果你把手放在胸部，发现肿块是凉的，用手触摸它的时候没

有发热，也没有粗糙的颗粒，不含任何液体，亦没有任何分泌物，但你触摸它的时候感觉有隆起，你就该对他说：‘这是肿块病例……乳房上隆起的肿瘤意味着胸内有肿块存在，体积大、分布广泛、硬实；触摸它们就像在触摸一只球状包裹，或者可以把它们比作未成熟的河曼果（hemat），摸上去又硬又凉。’”

乳房上鼓起的肿块，又硬又凉，且密实如河曼果，潜伏在皮肤下蔓延——很难再找到对乳腺癌这么生动的描述了。莎草纸上每一个病例中，都有简洁的治疗讨论，即使是治标不治本的权宜之计，如通过耳朵向做了神经外科手术的病人灌以牛奶、为伤口敷药膏、为烧伤涂油膏。但对于第45个病例，印和阗陷入了不寻常的沉默。在“治疗”项下，他只写了短短的一句：“没有治疗方法。”

在承认了医疗上的无能之后，癌症就几乎从古代医学史中消失了。其他疾病通过在全球范围内的爆发循环，在传说和史册中留下了它们神秘的足迹。公元前1715年，狂暴的瘟疫——可能是斑疹伤寒（Typhus），肆虐了港口城市阿瓦里（Avaris），杀死了大量人口。公元前12世纪，天花在一些地区爆发，天花令拉美西斯五世（RamsesV）的脸上落下了麻子。在印度河流域，结核病如同季节性洪水一般起起落落。然而，如果说癌症在这些大规模流行病的空隙中依然存在的话，那么它也只存在于沉默中，在医学文献或其他文献中未留下可循的踪迹。



印和阗描述肿瘤两千年后，我们才再一次听到癌症的消息。这次它同样也是遁形于沉默中，成为一种隐秘的耻辱。希腊历史学家希罗多德（Herodotus）在公元前440年左右撰写了《历史》（ Histories）的一书，其中记载，波斯皇后阿托莎突然患上了一种不寻常的疾病。阿托莎是赛勒斯（Cyrus）的女儿，也是大流士（Darius）的妻子。大流士不仅继承了阿契美尼德王朝帝位，也继承了以残暴著称的统治手段，国土从地中海的吕底亚跨越到波斯湾的巴比伦。阿托莎皇后在位期间，发现自己的乳房上有一块流血的肿块，可能是由一种特别恶性的炎性乳腺癌造成的（在炎性乳腺癌中，恶性肿瘤细胞侵入乳房的淋巴结，造成红肿）。

只要阿托莎愿意，从巴比伦到希腊的医生便会蜂拥而来，侍候于病榻之侧。但与此相反，她却自我封闭，脾气暴躁又令人费解。她将自己裹在床单里，强加隔离。大流士的医生很可能曾试图治疗她，但无济于事。最终，一名叫德摩西迪斯（Democedes）的希腊奴隶说服了她——让他来帮助她切除肿瘤。

手术后不久，阿托莎就从希罗多德的文本中神秘地消失了。对于希罗多德

来说，她仅仅是一段小小的剧情曲折。我们不知道她的肿瘤是否复发了，或她是怎样死的、何时死的，但德摩西迪斯的这次切除至少获得了暂时的成功，他让阿托莎摆脱了这一病痛的折磨，活了下来。阿托莎内心充满了狂热的感激之情和领土野心。原来大流士一直计划东征邻国东斯基泰（Scythia）。而一心重返故乡的德摩西迪斯怂恿阿托莎向夫君游说，向西征讨希腊。波斯帝国从东到西的转身，以及随后一系列的希波战争，成为西方早期历史的决定性时刻。因此也可以说，是阿托莎的肿瘤悄悄扬起了千艘战帆。癌症，即使是作为一种秘密的疾病，也在古代世界留下了它的指纹。



但希罗多德和印和阗毕竟是讲故事的人。和所有的故事一样，他们的故事有缺漏和矛盾之处。故事中所形容的“癌症”可能是真正的肿瘤，也可能只是脓肿、溃疡、疣或痣。只有那些在历史上因为种种奇怪原因而保存下来的恶性组织，才构成不容置疑的癌症病例。若要面对面地观察癌症，看清这种古老的疾病，就需要回到那片遥远的千年墓地。它位于风沙吹拂的秘鲁南部平原。

这片平原位于阿塔卡马沙漠的北部边缘。这是一片干燥、荒凉的带状地域，绵延上千公里，落在安第斯山脉从秘鲁南部延展到智利的巨大背风面，这里不断受到温暖、干燥的和风吹拂。自有历史记载以来，这里就从没下过雨。很难想象，人类曾在这里生活，并盛极一时。但的确曾如此：平原上散落着数百个坟墓——在黏土中挖出的小浅坑，再仔细地排列上岩石。千百年来，狗、暴风和盗墓贼挖出了这些浅坟，也发掘出了历史。

坟墓中掩埋了科里巴亚（Chiribaya）部落成员的木乃伊遗骸。科里巴亚人并未给死者的遗体做过什么特别的防腐措施，但得天独厚的完美气候很适合把它们做成木乃伊。黏土从尸体下面吸干了水分和液体，风则在上面吹干了组织。尸体往往以坐姿进行放置，从而迅速地冻结在时空之中。

1990年，一片约有140具尸体的干化大坟地引起了明尼苏达州大学德卢斯（Duluth）分校教授阿瑟·奥夫德海德（Arthur Aufderheide）的注意。教授是一名病理学家，但专长是以古标本研究为主的古病理学。这个领域同法伯的专业不同，解剖的对象不是刚死不久的患者，而是发现于考古遗址的木乃伊。奥夫德海德在明尼苏达大学的一间圆拱形的地下室中，用小型的无菌奶容器存储这些人体标本，在他的储藏柜里有近5000件组织，几十种活检标本和数百具破碎的骷髅。

奥夫德海德在科里巴亚文化遗址处拼凑了一个临时的解剖台，在几个星期之内解剖了140具尸体，其中的一具尸体上有不同寻常的发现。这具木乃

伊是一位35岁左右的年轻女性，双脚蜷缩，坐在一口黏土浅坟中。奥夫德海德检查她的时候，手指在她的左上臂摸到了一个坚硬的“球状肿块”。尸体保存完好，只是由于千年的风干皮肤稀薄、褶皱，但最醒目的是那个肿块，保存完整，里面充满了骨针。毫无疑问，这是一种恶性骨肿瘤——保存在一具木乃伊体内千年之久的癌症。奥夫德海德怀疑，在这位女子还活着的时候，肿瘤就已穿破皮肤而出。即使是很小的骨肉瘤，也会带来难以想象的痛苦。他认为，这个女人所承受的疼痛，一定是痛彻心肺的。

奥夫德海德并不是唯一一位在干尸标本中发现癌症的考古病理学家（骨肿瘤会形成硬化和钙化的组织，所以非常有可能保存成百上千年，而且保存的状态也最好）。他说“保存于木乃伊中的恶性组织也让我们发现了其他类型的癌症。其中最古老的是约公元400年发生在埃及达赫莱（Dakhleh）的一例腹部癌症”。在其他案例中，考古病理学家并没有发现实际的肿瘤，而只是发现了体内肿瘤所留下的痕迹。一些骷髅在颅骨或肩部骨骼上布满了癌症造成的微孔，都来自于皮肤癌或乳腺癌的转移。1914年，一队考古学家在亚历山大的地下墓穴发现了2000年前的埃及木乃伊，上面有一个肿瘤，已侵入了骨盆。曾发掘出已知最早的人类骨骼的考古学家路易斯·利基（LouisLeakey），也在附近的一处遗址发现了一个可以追溯到200万年前的下颌骨，带有非洲东南部特有的淋巴瘤所留下的痕迹（不过该肿瘤的病理起源从未得到证实）。如果这一发现的确代表一个古老的恶性肿瘤留下的瘢疤，那么癌症就远远不是一种“现代病”，而是有史以来，在人体标本上见过的最古老的疾病之一，很可能还是最古老的疾病。



不过，最引人注目的发现不是“在遥远的过去，癌症就已存在了”，而是癌症稍纵即逝、非常罕见。我曾就此问题请教奥夫德海德，他笑着说：“癌症的早期历史，就是很少有癌症的早期历史。”美索不达米亚人知道偏头痛；埃及人知道癫痫。在《圣经·利未记》中，提到一种类似麻风病的疾病——“tsara ’at”。印度教的吠陀医学中，有一个术语专门描述“水肿”，并有专门管理天花的女神。结核病更是无所不在，古人对此极为熟悉，就像爱斯基摩人对冰有各种各样不同的称呼一样，对该病各种表现型也都有专门的词语与之对应。但即使是常见的癌症，如乳腺癌、肺癌、前列腺癌等，都在史书中明显地“缺席了”。在浩荡的医学史中，除了极个别的例外，没有一本关于癌症的书，也没有守卫癌症患者的神。

癌症在历史中的缺位，其背后有几重原因。癌症是一种与年龄相关的疾病，其发生概率有时是呈指数性地随年龄增加。如患乳腺癌的概率在30岁左右的妇女中是1/400；而70岁左右的妇女，每9人中就会有1人患乳腺癌。在古代社会，人们长期受到肺结核、霍乱、天花、麻风病、鼠疫或肺炎等疾病的威胁，往往还没有得癌症，就死掉了。即使癌症存在，也被淹

没在其他的疾病海洋中。事实上，癌症在世界上的崛起是由“双重否定”造成的结果：只有当所有其他的“人类杀手”被消灭了，癌症才成为普遍现象。19世纪的医生往往把癌症与文明联系在一起，认为现代生活的匆忙无序在某种程度上刺激了体内的病理变化，导致了癌症。这种推论是正确的，但并不构成因果关系——文明并没有导致癌症，而是通过延长人类的寿命，暴露了癌症。

“长寿”肯定是20世纪早期癌症普遍出现的重要因素，但很可能不是唯一的因素。我们对癌症做出早期检测以及准确判断癌症死因的能力在上个世纪得到了大大的加强。19世纪50年代白血病患儿的死亡，被归因于脓肿或感染（或归因为贝内特的“血液化脓”）。手术、活检和尸检技术又进一步加强了我们诊断癌症的能力。引进的乳房X线照相术能检测到早期的乳腺癌病征，大幅“增加了”乳腺癌发病率。这一结果看似矛盾，但却可以得到完美的解释——X射线使得人们能够诊断出早期的肿瘤。

最后，现代生活结构的变化从根本上改变了癌症所表现的范围，某些类型的癌症发病率增加了，某些类型则减少了。例如胃癌，19世纪末期之前它在某些人群中非常普遍，这可能是（见于酸洗试剂和防腐剂中的）几种致癌物和（地方性和传染性的）细菌感染恶化所导致的结果。引进现代制冷技术之后（以及在公共卫生领域的改进可能减少了地方性细菌感染），胃癌的发病率似乎已经降低。相比之下，男性肺癌的发病率在20世纪50年代急剧增加，这是20世纪初吸烟人数增加的结果。而女性是在50年代开始吸烟的，到目前，这一人群的肺癌发病率尚未达到高峰。

人口和流行病学的变化在不同时期都产生了巨大的后果。罗斯威尔·帕克在1900年指出，迄今为止，结核病在美国是最常见的死亡病因。之后是被约翰·霍普金斯大学的著名医学家威廉·奥斯勒称为“死刑队长”的肺炎，接着是痢疾、肠胃炎。癌症仍然滞后，排名远在第七位。然而到了40年代早期，癌症一路高歌猛进，冲上第二位，仅次于心脏疾病。同一时期内，美国人的预期寿命增加了约26岁，60岁以上人口的比例几乎增加了一倍，而这正是大多数癌症开始发威的年龄段。

尽管古代癌症病例罕见，但仍不能忘记奥夫德海德所发现的35岁女性木乃伊骨骼上生长的肿瘤。这名女子一定曾奇怪骨头上怎么会有锥心的疼痛，手臂上为什么会有缓慢隆起的块状物。看到这类肿瘤，人们一定会感到自己碰到了某一尚在婴儿期的强大怪物。

负担

黑色的胆汁淤积不化，遂生癌症。

——盖伦（Galen），公元前130年

因此，我们对癌症的真相及其本质一无所知。在这一点上，我们与古希腊人别无二致。

——弗朗西斯·卡特·伍德（Francis Carter Wood），1914年

它是坏的胆汁，恶的习惯，糟糕的老板，劣质的基因。

——麦尔·格里夫斯（Mel Greaves）

《癌症：进化的遗产》（Cancer, The Evolutionary Legacy），2000年

疾病，从某些角度来讲，只有我们感知到了它、命名了它，并对它做出了反应，它才存在。

—— C.E.卢森堡（C.E. Rosenberg）

即使一只古代的怪兽也需要一个名字。为一种疾病命名，就是描述某种受罪的状况，这是一种先语言后医学的行为。病人在成为医学检查的对象之前，首先只是一位讲述人，讲述自己所经历的痛苦，就好像他是一位刚探访过疾病王国的行者。为了摆脱某一疾病的困扰，人们必须从讲述和理解这个疾病的故事开始。

古代疾病的名字本身就是浓缩的故事。斑疹伤寒是一种凶猛的疾病，伴有不稳定发烧、蒸汗的症状。这种疾病的称谓来自于希腊词语“tuphon”（众风之父）。现代词语台风（typhoon）亦来源于此。“流感”（influenza）来自于拉丁词语“influentia”，因为在中世纪医生们的想象中，流感的循环爆发是受到了恒星与行星靠近或远离地球的影响。肺结核（tuberculosis）是由拉丁语“tuber”转化而来。“tuber”指的是膨胀的腺体，像小蔬菜一样的团块。淋巴结核被称为“scrofula”，来自于拉丁语中表示“小猪崽”的词语，其病征为一系列肿大的腺体，排列成行，让人想到一群哺乳的小猪崽。

在公元前约400年的希波克拉底（Hippocrates）时代，一个描述癌症的词语“karkinos”首先出现在了医学文献中，它来自于希腊语“螃蟹”一词。肿

瘤，以及它周身蔓生的肿胀血管，让希波克拉底想到了挥脚掘沙的螃蟹。这种画面很奇怪（很少有癌真长得像螃蟹），但也很生动。后来的作家，包括医生和患者，都为其加入了修饰。在有些人眼中，肿瘤硬化黯淡的表面让人不禁联想到螃蟹那硬邦邦的躯壳。有些人觉得肿瘤在体内悄悄扩散，仿如螃蟹在皮肉之下行走。对另一些人来讲，癌症带来的突然刺痛就像是被螃蟹的大螯夹到了一样。

还有一个希腊语也和癌症的历史发生了交汇，那就是“onkos”——人们有时用这个词来描述肿瘤；现代肿瘤学的用语“oncology”正是脱胎于此字。“Onkos”在希腊语中表示一种分量或负载，或者更通常地表示为一种负担——癌症被设想为身体上承载的一种负担。在希腊的舞台上，“onkos”这个词还被用来描述一种悲剧角色的面具，这种角色的头上往往戴着一个笨重的锥状物，象征着其所承载的心理负担。

虽然这些生动的比喻很可能和我们现代对癌症的理解发生共鸣，但是，希波克拉底所称的“karkinos”和我们现在所知道的癌症实际上截然不同。希波克拉底的“karkinos”大多是肉眼即可看到的大型表皮肿瘤，如乳腺癌、皮肤癌、颌癌、颈部癌和舌癌。他甚至连恶性肿瘤和非恶性肿瘤都没有区分出来。希波克拉底的“karkinos”包括任何一种可以想到的隆肿：像是结节、痈、息肉、突出、结核、脓疱和腺体。他将各种隆起不加区别地堆入了同一个病理学范畴。

希腊人没有显微镜。他们从来没有想象到存在一种叫“细胞”的实体，更没有见过细胞。他们也不可能想到“karkinos是失控的细胞增长”这种概念。然而他们对流体力学了然于胸：水车、活塞、阀门、水槽和水闸，都源于灌溉和运河挖掘的水利科学革命，而阿基米德（Archaemedes）在浴缸中发现的以他名字命名的定律，则把这场革命推向了顶点。这种对水利学的专注，也深入了希腊的医学和病理学。为了解释所有的疾病，希波克拉底推出了一整套以液体及其体积为基础的理论，并将这一理论自由运用于对肺炎、脓肿、痢疾和痔疮的解释。希波克拉底提出，人体主要是由四种被称为“体液”的液体构成，包括血液、黑胆汁、黄胆汁和黏液。这些体液，每一种都有其独特的颜色（红、黑、黄、白）、黏性和基本特质。人体在健康状态下，这四种液体处于完全的平衡中（但可能并不稳定）。生病的时候，就会表现为体内某种体液过量，打乱了这种平衡。

克劳迪亚斯·盖伦（ClaudiusGalen）是一位颇具影响力的希腊医生，也是一位多产的作家，曾于公元160年左右在罗马行医。他把希波克拉底的体液学说推向了极致。盖伦像希波克拉底一样，根据各种体液是否过量归类所有疾病。他认为炎症导致的红热、痛胀都是由于血液过多所致；而表现为发凉、白色、潮湿状态的结核、脓包、黏膜炎和淋巴结核，都被归因为黏液过多。黄疸被归咎为黄胆汁过量；至于癌症，盖伦认为幕后元凶是四

种体液中最恶性、最令人忧心的黑胆汁。[同样归因于黑胆汁这种油腻、黏稠的体液的，只有另一种充满隐喻性的疾病——抑郁症。事实上，在中世纪抑郁症被称为“melancholia”，它得名于希腊词语“melas”（黑）和khole（胆汁）。因此，抑郁症和癌症这两种因黑胆汁而患的心理疾病和生理疾病，因其内在特质而纠缠在了一起。]盖伦认为癌症是黑胆汁淤滞所致，因其被困在某处无从宣泄，所以凝结成纠缠的肿块。16世纪的英国外科医生托马斯·盖尔（Thomas Gale）提到盖伦的理论——“黑色的胆汁淤积不化，遂生癌症”时认为“如果体液辛辣，就造成溃疡，也因此之故，这些肿瘤的颜色会更黑”。

这一简短、生动的描述给未来的肿瘤学研究带来了深刻的影响，远远超出盖伦（或盖尔）的意图。盖伦学说认为，癌症是一种系统性恶变状态，是体内黑胆汁分泌过量，肿瘤不过是体内深层功能失调所致的局部表象，一种遍布全身的生理性失衡。希波克拉底曾发表过一种深奥见解，认为癌症“最好不要治，因为这样病人活得更久”。500年后，盖伦用一系列天马行空的生理学猜想解释了他老师精辟的思考。盖伦提出，手术治疗癌症的问题在于黑胆汁无处不在，就像其他液体一样无可避免、四处弥漫。你可以把癌变切除，但是胆汁还会流回原处，正像树液渗透树的枝干一样。

公元199年，盖伦逝于罗马。但是，他对医学的影响却长达一千多年。黑胆汁致癌理论的隐喻性是如此地具有诱惑力，以至于它牢牢地占据在医生们的头脑中。因此，手术切除肿瘤被认为是治标不治本，只有傻瓜才会做。一代又一代的外科医生把自己的观察累加到盖伦的观察之上，进一步夯实了这一理论。“不要被引入歧途而实施手术”，14世纪中叶，阿德尔纳（Arderne）的约翰这样写道，“手术只会让你丢脸”。“那些假装能够通过切割、挖出和摘除等方法来治疗癌症的人，不过是把一种非溃疡性癌症转化成了溃疡性癌症而已……在我的行医生涯中，我从来没有见过一例用切除手术治好癌症的，也没听说任何人做到过。”可能是15世纪最有影响的外科医生莱昂纳多·博提帕格拉（Leonard Bertipaglia）如是加上了自己的训诫。

盖伦可能在无意间为后世癌症患者做了件善事，至少是暂时性地造福了这些患者。在没有麻醉药和抗生素的中世纪，大多数外科手术都是在诊所的某个暗室中进行的，更常见的是在一家理发馆的后间进行的——用皮带固定病人，手术刀锈迹斑斑，往往酿成危及生命的灾难性后果。16世纪的外科医生帕雷（Ambroise Pare）就曾描述了用煤火加热的烙铁来烧焦肿瘤，或者用硫酸药膏来烧除肿瘤。即使皮肤上一处小的划痕，在这样治疗后，也会很快化脓造成致命的感染。肿瘤在轻微的刺激下，也往往会造成大量出血。

18世纪的德国医生洛伦茨·海斯特（Lorenz Heister）曾经这样描述自己诊

所里实施的乳房切除术，那好像是一种牺牲献祭的仪式一样：“许多女性能够鼓起巨大的勇气来接受这种手术，甚至不会发出呻吟。但是另一些女性则惨叫不止，最无畏的医生也会闻之丧胆，从而阻碍手术的继续进行。为了执行这种手术，外科医生要性格坚定，不被患者的惨叫所惊扰。”

可以想见，很多患者宁可放弃进行这种“大无畏手术”的机会，而把命运交给盖伦——尝试服用系统性的药剂来清除黑胆汁。于是，药铺里很快就摆满了令人叹为观止的治癌药物：铅制剂、砷的提取物、野猪的牙齿、狐狸的肺、尖锐的象牙、带壳的蓖麻、海底的白珊瑚、吐根、番泻叶，以及零碎杂凑的泻药和轻泻剂，还有用来对付难以忍受的疼痛的酒精和鸦片制剂。17世纪，用螃蟹眼做的糊剂非常流行，能卖到5先令一磅——人们寄希望于以毒攻毒的效果。这一时代的药剂药膏与疗法变得越来越奇怪——山羊粪、青蛙、乌鸦的脚、臭甘菊、乌龟肝、圣水；或者覆手祝福，还有铅板压迫肿瘤，种种方式方法不一而足。

虽然盖伦提出了建议，但是人们仍然不时地用手术切除小型肿瘤（据记载，即使盖伦本人也做过这种手术，可能只是做个整容，或者临终“安慰”治疗）。但是作为一种疗法，用手术祛除癌症仍然只是在最极端的情况下才实施的。当药剂与手术无效的时候，医生们只得求助于盖伦教诲唯一可行的疗法——采取一系列复杂的放血和通便程式，以挤出体液，仿佛身体是一块吸入过饱的沉重海绵。

消失的体液

拷问尸体，并非解剖精义。

——约翰·邓恩（John Donne）

1533年冬天，来自布鲁塞尔的19岁学生安德雷亚斯·维萨里（AndreasVesalius）来到巴黎大学，希望能够学习盖伦的解剖学和病理学，以便日后成为一名外科医生悬壶济世。令维萨里震惊、失望的是，大学里的解剖学课程荒谬无序。学校缺少进行解剖演示的专门场所，进行解剖演示的主宫医院（Hospital Dieu）地下室也很恐怖。在那里，讲师们需要在腐烂的尸体之间趟出一条路才能前行，而狗则在一旁咬噬骨头和散落下的肌肉。维萨里在一封信中写道："除了位置错摆的八块腹部肌肉之外，没有人曾经向我展示过另一块肌肉，也没有任何骨骼，更不要说神经、静脉和动脉的关联了。"由于没有关于人体器官图的引导，外科医生们只能任由自己对尸体劈砍摸索，就好像没有海图的水手出海——盲目地引导病人。

维萨里对这些盲目的解剖研究感到心灰意冷，于是他决定绘制自己的"解剖学地图"。他需要有自己的标本，因此开始搜寻巴黎附近的墓地，寻找骨头和尸体。在蒙福孔（Montfaucon），他发现了巴黎最大规模的绞刑场，经常会有一些死囚的尸体悬挂在那里的绞刑架上。几英里之外，是无辜者公墓（Cemetery of theInnocents），受大瘟疫感染的死难者的尸骸就半埋于此，已经腐烂到了骨头。

绞刑场和墓地是中世纪解剖学家的"便利店"，为维萨里提供了一具又一具的标本。他一次又一次地到这里"劫掠"，经常一天去两次，从锁链上割下标本，偷运回自己的解剖室。就在这种骇人的亡魂世界中，解剖学反而在他面前活跃了起来。1538年，维萨里同提香（Titian）画室的一位艺术家合作，推出了他精心编制的画板和著作——详尽绘制了动脉和静脉的路线图，以及神经和淋巴结的位置。在某些画板上，他掀开组织层，暴露出其下精细的外科平面。在另一幅绘图中，他从横剖面的角度切开大脑，以展示延髓池和脑室之间的关系。这相当于一种人工的CT扫描，但却早于CT机问世几百年。

维萨里的解剖学工程在刚开始的时候，只是纯粹的智力练习。但是，它很快就被推动着走向满足实用性的需求。盖伦的体液致病理论认为所有的疾病都起源于四种主要体液的病理性淤滞，所以需要对病人采取放血以及通便净化的手段，把肇事的体液挤出体外。但是要放血成功，必须针对病人

的特定部位施行。比如，要对病人进行以预防疾病为目的的预防性放血，就需要在远离可能的发病部位的部位施行，以便将体液引出。但是，如果要对病人实施治疗性放血，即要治疗已经发生的疾病，就需要在其附近通向发病部位的血管上进行放血操作。

为了理清这个本已模糊的理论，盖伦从希波克拉底那里借用了一个同样模糊的表达法—— kat′′i′xiu，这个词在希腊语中表示“直入（straightinto）”，描述“直入”肿瘤的血管。但是，盖伦的术语令内科医生们更加捉摸不定。他们感到疑惑，盖伦所说的“直入”究竟是什么意思？哪些血管会直入某一肿瘤或某一器官？哪根血管又会通出？这些指导造成了一个充满误解的迷宫。在缺少系统性解剖学绘图、正常解剖学尚未建立的情况下，也就不可能推想异常的解剖学了。

维萨里决定通过系统性地绘制人体内的每一条血管和神经，为外科医生绘制一部解剖图集，来解决这个问题。他在一封信中写道：“在解释神圣的希波克拉底和盖伦的观点的过程中，我碰巧在图上绘制静脉血管，我认为这样做可以很容易地解释希波克拉底所谓的‘kat′′i′xiu’，因为你知道，即使在博学之士中间，关于静脉放血术也有很多分歧和争议。”

但是，维萨里发现，这项工作一旦开始，就停不下来了。“我对静脉血管的绘图，令医学教授和学生们大为欣喜，于是他们热切地向我求索动脉血管的绘图，以及神经的绘图……我不能让他们失望。”人体是息息相关的系统：静脉和神经平行布设，神经和脊髓相连，脊髓和脑相连。以此类推，只有整体把握人体，才能掌握解剖学。很快，这项工程就变得无比庞大复杂，以至于要外包给其他的绘图员来完成。

但是，不管维萨里多么努力地检视人体，他仍然无法找到盖伦所说的“黑胆汁”。“autopsy”（尸检）一词，来源于希腊语的“亲眼看见”；随着维萨里学着自己亲眼所见，他已不能再满足于盖伦的虚幻定论。淋巴系统携带着青白色的水样液体；血管如预期一般充满了血液；黄胆汁存在于肝脏。但是，盖伦所说的诱发“癌症和忧郁症的渗透性载体”黑胆汁，却无从得见。

维萨里发现自己处境尴尬。他是浸淫在盖伦学说的传统中成长起来的；他不但学习，而且还编辑和再版了盖伦的著作。但是，盖伦生理学的闪闪发光的中心概念之一——黑胆汁，却无迹可查。维萨里对自己的发现采取了迂回的态度。一方面，他感到内疚，于是向早已逝去的盖伦致以了更多的美誉之词。但另一方面，作为一名不折不扣的经验主义者，维萨里只按照自己亲眼所见的东西来绘图，而把结论留给他人去总结。人体内根本没有黑胆汁！维萨里当初发起的解剖学工程，本来是要拯救盖伦理论的。但是，他最终默默地埋葬了这个理论。



1793年，伦敦的解剖学家马修·贝利（MatthewBaillie）出版了一部教材，名为《人体重要部位的病态解剖》（The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body）。这本为外科医生和解剖学家所写的著作恰恰与维萨里的工作相反——如果说维萨里的解剖图描绘了正常人体结构的话，那么贝利则描绘生理异常的人体状态。这是用一种倒像透镜来审视维萨里的研究。在这里，盖伦对疾病的奇幻推想受到了严重的挑战。黑胆汁或许并不存在于正常的组织中，那么肿瘤里应该满是黑胆汁吧？但事实上，在肿瘤中也找不到。贝利描写了肺癌（大如一只橘子）、胃癌（类似海绵一样的外观）和睾丸癌（有恶臭的深度溃疡），并为这些肿瘤提供了生动的雕版印图。但是，他到处都无法找到胆汁的通道——即使在如橘子般大的肿瘤中也找不到；在恶臭的深度溃疡的洞穴中也没有发现。即使盖伦所说的隐形的液体网络的确存在的话，也必然是存在于肿瘤之外、存在于病理学世界之外、存在于常规的解剖学研究领域之外——简而言之，存在于医学科学之外。像维萨里一样，贝利只描画他所实际看到的解剖现象和癌变。曾经千百年来，根植于医患心中的那条栩栩如生的黑胆汁通道以及“肿瘤中的体液”，终于从我们的图画中消失不见了。

遥表同情

在治疗癌症时，我们要说，对于内服药物不应抱什么信心；只能完全移除受病变影响的部位，别无他法。

——《实用外科词典》（A Dictionary of Practical Surgery），1836年

马修·贝利的著作为手术切除肿瘤奠定了智识基础。如果正像贝利所发现的那样，黑胆汁并不存在，那么外科手术祛除癌症可能确实能让身体摆脱这种疾病。但是，手术作为一门学科，还没有为这种操作做好准备。18世纪60年代，贝利的舅父苏格兰外科医生约翰·亨特（JohnHunter）已开始不顾盖伦的教诲，在伦敦一家安静的诊所为患者切除肿瘤。亨特进行了精心研究，在自家阴暗的兽笼中解剖动物和尸体。但是研究卡在了一个关键瓶颈。亨特可以熟练地切进肿瘤。如果肿瘤是“可以移动的”（他这样描述表层非侵袭性癌症），就可以把它们摘除，而不影响肿瘤下面脆弱的组织结构。亨特写道，“如果肿瘤不仅是可动的，并且可以自然地分开，那么就可以安全地摘除。但是需要非常谨慎，要确定这些继生肿瘤是否都在手术刀可及的范围，因为我们很容易被骗”。

最后这一句至关重要。虽然表述尚属粗糙，但亨特已经开始为肿瘤进行“分期”了，可移动的肿瘤是早期的原位癌。不可移动的肿瘤是晚期浸润型的、转移的肿瘤。亨特认为，只有可移动的肿瘤才值得做切除手术。对于晚期形态的肿瘤，他坦率地提出了一个令人心寒的建议——只能“遥表同情”①。这不禁让人联想到印和阗。

亨特是一位完美的解剖学家，但他的手术理念远远领先于他的双手。他精力充沛，行事勇往直前，每晚只睡四个小时。为了不断地练习手术技巧，不放过动物王国每一个角落里的尸体——包括猴子、鲨鱼、海象、野鸡、熊和鸭子。但面对活生生的患者，他发现自己寸步难行。即使他把病人用酒精和鸦片迷倒后，以极快的速度进行手术，但是手术对象从冰冷不流血的尸体一跃至活人身上后，仍充满了危险。病人需要面对的不仅仅是手术中的痛楚，还有手术后被感染的威胁。那些在手术台上经历了可怕的磨难而幸存下来的患者，往往不久之后还会在自己的床箦之上更悲惨地死去。



1846年到1867年这短短的几十年间，人类的两项发现一举扫荡了困扰手术的这两重阴霾，从而使癌症外科医生重拾起亨特曾试图在伦敦力求完美的大胆尝试。

第一项发现是麻醉术。1846年，在距一百年后西德尼·法伯的地下实验室不到十英里的麻省总医院，一个拥挤的外科手术厅进行了麻醉术的公开演示。10月16日上午约10时许，一群医生聚在医院中心的一座中部凹陷的大厅里，波士顿牙医威廉·莫顿（William Morton）拿出了一个配有吸入器、 内含约一夸脱 ② 乙醚的小玻璃蒸馏器。他打开喷管，让病人爱德华·雅培（一名印刷工）吸入几缕蒸气。随着雅培陷入慵懒的深度昏迷，一位外科医生走进圆形手术厅的中心，手法巧妙地在雅培的脖子上切了个小口，然后快速缝住一条肿胀变形的血管（被称为一个“肿瘤”，把恶性肿瘤和良性肿胀混为一谈了）。几分钟后，雅培醒来说：“自始至终，我都没有感到疼痛，虽然我知道手术正在进行。”

麻醉让病人告别了痛苦，使得外科医生能进行往往持续几个小时的手术。但术后感染这一障碍依然存在。直到19世纪中叶，这种感染仍非常普遍，而且往往致命，但其原因一直蔚然成谜。1819年，一位外科医生得出结论，“必定是（在伤口中）有一些微妙因素，逃过了我们的眼睛。”

1865年，苏格兰医生约瑟夫·李斯特（Hoseph Lister），就如何消除巧妙地潜伏在伤口上的“微妙因素”，提出了一项不寻常的猜想。李斯特从传统的临床观察入手：伤口暴露在空气中，会很快变成坏疽；但封闭的伤口却往往能保持清洁、不受感染。在格拉斯哥（Glasgow）医务所的术后疗养病房里，李斯特曾经一次又一次地发现，伤口从一个发炎红肿的边缘开始蔓延，然后从内向外发生腐烂，并往往伴随发烧、流脓的症状，然后迅速坏死（这是真正的“伤口化脓”）。

李斯特想到了一个远在巴黎看似无关的实验——伟大的法国化学家路易·巴斯德（LouisPasteur）把肉汤暴露在空气中，肉汤很快就变浑浊，开始发酵；而密封在灭菌真空罐内的肉汤依旧清净。根据这些观察，巴斯德提出了一项大胆主张：空气中肉眼看不见的微生物（菌）落入清汤，滋长，造成了浑浊。李斯特进一步推进了巴斯德的推理——暴露的伤口是血块和裸肉的混合物，根本就是另一种形式的“巴斯德肉汤”，是细菌生长的天然培养皿。在法国，落入巴斯德培养基中的细菌，是否也是乘着空气落入李斯特在苏格兰的病人的伤口中呢？

接着，李斯特灵光一现：如果术后感染是细菌引起的，那么一种抗菌手段或化学药物也许能起到遏制这些感染的作用。他在临床笔记中写道：“我想到，不排除空气的情况下，在伤口上敷用能杀死悬浮微粒生命的一些辅料，或许就能避免受伤部位的腐烂。”

在邻镇的卡莱尔，李斯特曾观察到污水处理厂用一种味道芳香、含有石炭酸的廉价液体来净化污水。于是李斯特开始把石炭酸糊料敷到术后伤口上（在他看来，运用污水净化剂处理病人的伤口，没什么可大惊小怪的）。

1867年8月，一名13岁的男孩在格拉斯哥某集市上操作机器时，严重切伤了自己的手臂，被送到了李斯特所在的医院。男孩大面积开放性创伤，伤口沾满了污秽，这种情况下会生坏疽。但是，李斯特并没有进行截肢，而是敷以石炭酸药膏，希望保住手臂免受感染。伤口眼看着就要被严重感染，似乎要变成脓肿了。但李斯特坚持不动摇，并加强了石炭酸药膏的用量。一连几周，所有的努力都看似徒劳。但是，就像着火的绳子烧到了尽头一样，伤口开始干燥。一个月后，揭去药膏，下面的皮肤已经痊愈。

不久，李斯特的发明就加入到了“抗癌手术的前线”。1869年，李斯特用一张餐桌做手术台，乙醚做麻醉剂，石炭酸做抗菌剂，为他的妹妹伊莎贝拉·皮姆（IsabellaPim）切除了乳房肿瘤。伊莎贝拉术后并未发生感染，活了下来（不过最终还是在三年后死于癌症肝转移）。几个月后，李斯特又为另一名大腿上很可能长了肉瘤的癌症患者进行了大面积截肢。到19世纪70年代中期，对乳腺癌的手术已经成为李斯特的常规治疗手段，手术范围也延伸到了乳腺之下受癌症影响的淋巴结。



消毒和麻醉这两项技术的突破，让手术化蛹成蝶，从中世纪的桎梏中摆脱出来。有了乙醚和石炭酸皂做武器，新一代的外科医生冲破了曾令他们望而止步的瓶颈，在人体上实现了亨特及其同事当年只能对尸体进行的复杂解剖程序。一个癌症手术的辉煌世纪展现在人们面前。从1850至1950年，外科医生向癌症发起了大无畏的进攻——剖开身体，切除肿瘤。

这个时代的代表人物是多才多艺的维也纳外科医生特奥多尔·比尔罗特（Theodor Billroth）。生于1821年的比尔罗特以同样的热情专注于音乐与外科手术的研究（这两种专业往往携手而行。两者都把手的技艺推向极致；都要随着不断的实践和年龄的增长而成熟；都依赖于灵巧、精确、相对而生的拇指）。1867年，身为柏林大学教授的比尔罗特开始系统性地研究打开人体腹腔、消除恶性肿瘤的方法。直到比尔罗特的时代，腹部手术后的死亡率之高，仍令人望而却步。比尔罗特的研究细腻而有条理：仅仅是为了练习打开和缝合动物和人类尸体的腹部，确定明确而安全的手术路径，他就花了近十年的时间反复实践。80年代初，他已确定了手术路径，“目前已经足以证明，开腹手术是可行的”。他写道：“我们下一步所要关注、研究的对象，必须是确定适应症，以及开发适应各种病情的手术技术。我希望我们已经迈出了很好的一步，能够拯救那些迄今为止被视为无医可救的不幸患者。”

比尔罗特被任命为综合医院（Allgemeines Krankenhaus）的教授，该院是维也纳大学的教学医院。他和他的学生开始掌握并运用各种技术，从胃癌、结肠癌、卵巢和食道肿瘤患者的体内摘除肿瘤，希望能治愈身体的癌

症。从探索到治疗的转变，产生了意想不到的挑战。外科医生的任务是摘除肿瘤组织，同时保持正常组织和器官完好无损。但比尔罗特很快就发现，完成这个任务，需要近乎像上帝一样的创造精神。

维萨里时代以来，手术一直处于自然解剖学研究的范畴内。但是，癌症经常突破和扭曲人体自然结构的解剖学边界，因此人们必须要找到“非自然边界”来约束它。例如，为了切除癌变的胃的末端，比尔罗特必须在手术后把剩余的胃脏挂到附近的一片小肠上面；要切除整个胃的下半部分，他不得不把剩余部分附加于一截遥远的空肠那里。到了19世纪90年代中期，比尔罗特已为41例胃癌患者做了这种新型人体结构解剖整形手术；其中有19例患者存活。

这些手段标志着人们在癌症治疗方面取得了关键性的进展。到20世纪初，许多原位限制性癌症（即无转移灶的原发肿瘤）可以通过手术切除。这些癌症包括子宫癌和卵巢癌、乳腺癌和前列腺癌、结肠癌和肺癌。如果在这些肿瘤侵入其他器官之前，就施行手术摘除，那么就能治愈相当大一部分的病人。

然而，尽管取得了这些显著的进步，一些癌症——甚至看似原位限制性癌症，仍然会在手术后复发，这就需要做第二次，而且往往还需要做第三次切除肿瘤的尝试。医生回到手术台一次又一次地切除，从体内一块又一块地挖除癌症，仿佛陷入了一场猫捉老鼠的游戏。

但是，如果在癌症最早期就用能想到的最具决定性的手术来“斩草除根”，又会怎样呢？对于传统原位手术法无力治愈的癌症，如果可以通过一种激进的、积极的手术，彻底掘除其根源，不留丝毫残余，是否可能治愈？在这个痴迷于外科医生潜能和创造力的时代，一刀铲除癌症的想法充满了期望、期待与想象。这样的执念落在蠢蠢欲动、即将引爆的癌症世界里，正像往火药桶里抛下了一只爆竹。

---

① 亨特用这一术语不仅仅描述出转移（扩散到远处）的癌，而且表明了治疗是无用的。

② 容积单位，一夸脱（quart）等于0.946升（美制）。——编者注

极端理念

那位赞美这个场合，

可以让他阐明深奥事物的教授，

靠近我，愉悦地指导——

“切除那个乳房。”

“抱歉，”我悲伤地说，

“但我已忘了如何手术。”

——鲁道夫·费古奥尔勒（Rodolfo Figuoeroa）《诗人医生》（Poet Physicians）

结束了：她穿上衣服，优雅而轻柔地走下桌台，寻找詹姆斯；然后她转向那位外科医生和他的学生们，屈膝行礼——并低声而清晰地请求，如果她有不当的举止，请他们原谅。我们这些学生，全都像孩子一样哭泣着；外科医生把她搀扶起来。

——约翰·布朗（John Brown）描述19世纪的一次乳房切除手术

威廉·斯图尔特·霍尔斯特德（William Stewart Halsted）的名字与“根治性（激进）外科手术”的概念密不可分，但他本人未曾要求这项荣誉。相反，这项荣誉几乎是不请自来地落在了他的头上，就像刀片被默默递到外科医生的手中一样。根治性手术并非霍尔斯特德的发明。他从前辈那里继承了这一理念，并将它发挥得淋漓尽致且逻辑完美，这使得“霍尔斯特德”这个名字不可避免地与这种手术连在了一起。

1852年，霍尔斯特德出生于一位富裕的纽约服装商人家庭。从安多佛（Andover）的菲利普斯高中（Phillips Academy）毕业后，他考入耶鲁学院（Yale College）。在大学，吸引任课教师和导师关注的，是他的运动能力，而非学术成绩。他之所以进入外科领域，根本就是一种巧合。进入医学院，并不是因为他非常想做一名外科医生，而是因为他无法想象自

己继承父业去做一名商人。1874年，他被哥伦比亚大学医学院（College ofPhysicians and Surgeons at Columbia）录取后，立即迷上了解剖学。这一兴趣就像他日后许多其他的兴趣一样（包括纯种犬和马、上浆的桌布、亚麻衬衣、巴黎的皮鞋，还有完美的手术缝合），很快就成为一种令他迷醉的追求。他大口咀嚼着整本解剖学课本上的知识，书本读完，他就将自己近乎贪婪的求知欲投向真实的病人。

70年代中期，霍尔斯特德通过资格考试，进入挤满了外科病人的纽约市属贝尔维尤（Bellevue）医院，成为一名外科实习医生。他穿梭几英里远的纽约市区，奔波于贝尔维尤医院和哥伦比亚大学之间，时间都花在了医学院和外科诊室。可想而知，临近医学院毕业，他已经精神崩溃。在布洛克岛休养了几周后，他重振精神，以饱满的精力和热情继续自己的研究。他用英勇的奥利匹克式精神，拼命努力达到生理极限，随之而来又是几近崩溃的状态。这种模式，几乎成为了霍尔斯特德面对任何挑战的解决方式。他在进行外科手术、外科教育以及癌症研究时，也留下了相同的独特印记。

霍尔斯特德进入外科的时候，正值该领域历史发展的过渡时代。放血、拔罐、沥滤和催泄，是当时的普遍疗法。19世纪50年代年代，一位因术后感染而抽搐、发烧的妇女接受了甚至比当初手术更野蛮的治疗。她的外科医生洋洋得意地写道："我给她的双臂各开了一个大口，并且切开了她的两条颞动脉，让血液同时从这些切口尽情流出，直到她出现抽搐才停止。"另一位医生，在给一位肺癌患者开处方时写道："少量放血能带来暂时的缓解，当然，这个手法不能经常重复。"在贝尔维尤医院，"实习医生们"提着"脓液桶"在过道里奔走，桶里病人的脓液也随着溅洒出来；用羊肠线制成的手术缝合线用唾液捻抹后，挂在伤口处直接暴露在空气中；外科医生把手术刀插在口袋里，到处晃来晃去；若是有工具掉到粘着血污的地板上，就捡起来掸掸灰，再塞回口袋，或者就插进手术台上病人的体内。

1877年10月，霍尔斯特德暂时抛下这个充满了清洁用品、放血器、脓液桶和庸医的可怕医疗世界，前往欧洲游历。他参观了伦敦、巴黎、柏林、维也纳和莱比锡的诊所，美国的年轻外科医生通常被派往这些地方，学习精湛的欧洲手术技巧。机缘巧合的是，霍尔斯特德在欧洲时，癌症的外科手术正破茧而出，刚刚起步。在巴洛克风格的维也纳综合医院的外科演示厅内，特奥多尔·比尔罗特正在向他的学生教授胃部解剖的新技能（比尔罗特告诉学生，这离完全切除癌症仅剩"大胆的一步"了）。在离维也纳几百英里的哈雷（Halle），德国外科医生理查德·冯·福克曼（Richard vonVolkmann）也正致力于研究乳腺癌手术技能。霍尔斯特德见到当时欧洲外科手术的大师们，包括曾完成肝脏精细解构的汉斯·布加（HansChiari）和曾追随比尔罗特共同参与甲状腺精细解剖研究的安东·沃

弗尔（AntonWolfler）。

对于霍尔斯特德来说，此次穿梭于柏林、哈雷、苏黎世、伦敦和维也纳之间的旋风之旅，是一场知识的洗礼。当他于80年代初回到纽约工作时，李斯特的石炭酸喷剂、沃弗尔对癌症外科的早期尝试、比尔罗特神奇的腹部手术……这些旅途中见识的理念在他的内心不断翻滚，深受鼓舞与启发。他忘我地投身于工作中，奔波在罗斯福医院（RooseveltHospital）、哥伦比亚大学内科与外科学院、贝尔维尤医院、钱伯斯医院（Chambers Hospital）等各大医院之间，为病人进行手术。霍尔斯特德为人大胆、富有创造力、个性果断，对自己的技术信心满满。1882年，他在餐桌上为他的母亲移除感染的胆囊，成功地完成了美国历史上首例胆囊移除手术。接着他又因姐姐产后大出血，被匆忙唤来诊治，他将自己的血液输入姐姐体内，救了她的命（那时候他对血液配型毫无概念，不过幸运的是姐弟两人的血型完全匹配）。



1884年，在其纽约的事业正处于黄金时期的霍尔斯特德读到了一篇有关新型手术麻醉剂——可卡因的论文。当年在哈雷福克曼的诊所中，他曾看到德国医生做手术时使用过这种药物；它便宜好用、易于配量，是外科麻醉中的“快餐”。这激起了霍尔斯特德的实验好奇心，他开始为自己注射这种药物，为的是在麻醉病人以实施大手术之前，亲身检测药效。他发现可卡因所产生的效用，远远不止是暂时的麻痹而已；它还增强了霍尔斯特德不知疲倦的本能，助长了他原本就狂热的活力。正如一个观察者所说，霍尔斯特德的头脑变得“越来越清晰、不知疲倦，不想也不能入睡”。霍尔斯特德似乎征服了他作为凡人所有的缺点——对睡眠的需求、精力疲惫和虚无幻灭。他焦躁兴奋的人格终于找到了完美的药理配方。

在接下来的五年里，尽管霍尔斯特德对可卡因的依赖程度越陷越深，但作为一名青年才俊，他在纽约的医疗事业仍然如日中天。他以无与伦比的克己和自律尽力控制自己的药瘾（据报道，到了晚上，他会在床边触手可及之处放一瓶未开封的可卡因，不断地用药物来考验自己的毅力）。但是他的药瘾经常复发，并且来势汹汹，已无法完全戒掉。他主动进入了坐落于普罗维登斯（Providence）的巴特勒疗养院（Butlersanatorium），在那里用吗啡治疗他的可卡因药瘾——这本质上不过是以毒攻毒，毒之更甚而已。1889年，深陷在这两种高度上瘾的药物之间的霍尔斯特德（但他在纽约的外科诊的工作所仍然成绩显赫），受聘到由著名内科医生威廉姆·韦尔契（William Welch）新建的约翰·霍普金斯医院（Johns HopkinsHospital）。韦尔契一方面是要开办一个新的外科部，另一方面也是要他从纽约那个孤立隔绝、过度劳累、用药成瘾的世界中摆脱出来。

霍普金斯医院原本是要改变霍尔斯特德，也确实取得了效果。霍尔斯特德一改之前好社交、外向的生活，一下子陷入了封闭而隐秘的帝国中，这里一切都控制有序，清新、美好。他为年轻的住院医生启动了一项令人惊叹的训练计划，要用自己的想法塑造他们——对他们选择这个超出常人的职业，实行非凡的启蒙，强调英雄主义、忘我、勤勉并且不知疲倦（1904年，他写道，“有人会反对，说学习期过长，将导致年轻医生的怠惰”，但是“这些职位原本就不是给那些轻易厌学的人准备的”）。霍尔斯特德娶了他曾经的护士长凯若琳·汉普顿（CarolineHampton），住在山顶上一座不规则的三层豪宅（他的一名学生曾描述其居所“冰冷如石，不宜居住”），夫妇两人各居一层。他们没有子女，不喜社交，为人刻板，以隐匿闻名，夫妇俩以豢养优种马和纯种腊肠犬为乐。霍尔斯特德仍旧深度沉迷于吗啡，但是他严格地按计划控制服用剂量，连他最亲近的学生都没有察觉。这对夫妇尽力远离巴尔的摩的社交界。若有造访者不期而至，他们就吩咐女佣告知来访者，霍尔斯特德夫妇不在家。

这种规律的生活节奏使霍尔斯特德远离尘嚣，得以全力以赴地对抗乳腺癌。在哈雷的福克曼诊所，霍尔斯特德曾目睹德国外科医生以日趋精湛的技术对患者施行激进的乳腺肿瘤切除手术。不过霍尔斯特德知道，福克曼碰壁了——即使手术范围越来越大，越来越彻底，乳腺癌仍会复发，最终会在术后数月甚至几年内再度复发。

是什么导致这种旧病重发呢？1860年，英国伦敦圣卢克医院里（St.Luke’s Hospital）的外科医生查尔斯·摩尔（Charles Moore）也注意到了这些恼人的局部复发。一次又一次的失败令他沮丧；他开始用微小的黑点在乳腺绘图上记录下每一次复发的解剖学构造，标示原始肿瘤的发生位置、手术的精确范围和癌症复发的位置，创造出了具有历史意义的癌症复发记录法。令摩尔吃惊的是，随着一点一点地描画，浮现出一种模式——复发的位置恰恰多聚集在最初的手术边缘，好像手术未能清理完全，残留下来的癌细胞又卷土重来。摩尔总结道：“乳腺癌手术必须要彻底仔细地清除整个器官……术后癌症的原位复发是因为原发肿瘤残余继续生长所致。”

摩尔的假设有一个明显的推论：如果乳腺癌的复发是因为最初手术时切除不彻底，那么显然在初次手术时，就应该切除更多的乳腺组织。既然摘除的边界是症结的所在，那么为什么不扩大手术范围呢？摩尔强调，外科医生试图在手术中宽待女性患者，不令她们外形损毁，实在是“妇人之仁”，这会让癌症得以从刀下逃脱。在德国，霍尔斯特德看到福克曼不仅仅在手术中摘除了乳腺，而且还切除了乳房下方薄薄一层像扇子一样的胸小肌，为的是彻底根除细微的癌细胞残余。

霍尔斯特德把这种思路更向前推进了一步。福克曼撞上了一堵墙，但霍尔斯特德准备打穿这堵墙。他不打算切除功能不大的胸小肌，而是决定向胸

腔的更深处挖掘，切除负责肩膀和手臂运动的胸大肌。这一创新不只霍尔斯特德想到了，纽约的一位外科医生威利·梅耶（WillyMeyer）在90年代也独立完成了同样的手术。霍尔斯特德把这一举措称为“根治性乳房切除术”，其中“根治性”（radical）一词取自拉丁语“根”（root）的意思；他要把癌症连根拔起。

但是霍尔斯特德显然鄙视“妇人之仁”手术方式的，他的手术并未止步于胸大肌。癌症在他的根治性乳房切除术下仍然复发，于是他将切除部位深入到了胸腔。到了1898年，霍尔斯特德的乳房切除术开始了他所声称的“一个更根治性的”转变——这时，他开始切除锁骨，直达其下方的一小簇淋巴结。他在一次外科会议上宣布，“我们几乎无一例外地清除了锁骨下窝”，并且强调保守的非根治性手术处理乳腺癌是“切不干净的”。

在霍普金斯医院，霍尔斯特德的学生们孜孜以求，争相开创手术技术以赶超自己的老师。约瑟夫·布莱德格（JosephBloodgood）是霍尔斯特德培养的第一批住院医生中的一员，他已经开始探索从脖颈处开刀，切除一串位于锁骨上的腺体。另一位明星弟子哈维·库兴（Harvey Cushing）甚至“切除了前纵隔”——深埋在胸腔里的淋巴结。霍尔斯特德注意到，“不久的将来，我们可以在一些重大的手术中切除纵隔腔内的组织”。一场恐怖的“马拉松”就此展开。霍尔斯特德和他的学生们，宁愿切除身体的整个组织，也不愿面对癌症的复发。在欧洲，一名外科医生为一名患乳腺癌的妇女切除了三根肋骨和胸腔内的其他组织，并截去了一侧的肩膀和锁骨。

霍尔斯特德承认自己的手术是一种“肉刑”，乳房切除术牵连甚广，永久地损毁了病人的形体。随着胸大肌的切除，肩膀向内凹陷，就像一直在耸肩一样，手臂永远不可能向前伸或向侧展开。切除腋窝下面的淋巴结，往往会破坏淋巴液的流通，使得手臂因液体累积而肿得像大象腿一般，他把这种情况生动地称作“外科象皮肿”。手术后，病人们通常需要几个月、甚至几年才能复原。然而霍尔斯特德认为这些后果是可以接受的，就像是在一场全面的战争中，伤残是无法避免的。但霍尔斯特德也流露出对病人真挚的关怀，在描述90年代所做的创口深至脖颈的手术时，他写道：“患者是一位年轻小姐，我真不愿毁坏她的外形。”在他的手术笔记中，除了潦草地记录手术结果，还有一些个人备忘录，用语温柔，宛如一位慈父。在某一病例结案后他写道，“手臂运用自如，都可以伐木了……无肿大”，在另一个案例的页边记下：“已婚，有四个孩子。”



但是，霍尔斯特德的乳房切除术真的能挽救生命吗？根治性切除手术真能治愈乳腺癌吗？被他非常“不情愿毁形”的那位年轻女性，真的从损毁肢体的手术中受益了吗？

在回答这些问题之前，有必要先了解一下根治性乳房切除术盛行的社会环境。19世纪70年代，霍尔斯特德远赴欧洲向大师们学习时，外科学刚刚摆脱了稚嫩的青春期。到了1898年，它已经摇身一变，成为一个自信满满的学科，陶醉于自己的技术能力，优秀的外科医生俨然将自己当成了表演家。他们把手术室称作“手术剧场”，把手术当作一场精心准备的表演，一群紧张而安静的观众在剧场上方观看这场演出。1898年，一位观众写道，观看霍尔斯特德的手术就像在观赏“一位艺术家与患者的亲密接触，抑或一位威尼斯风格或佛罗伦萨派凹雕师或是镶嵌大师在展现其精湛的手艺”。霍尔斯特德乐于接受来自手术的技术挑战，努力要让最难的病例得到最好的治愈效果，他写道：“我发现自己倾向于切除大的（肿瘤）。”他这是在用自己的手术刀，向癌症宣战。

但是手术立竿见影的技术性效果，并不能预示日后最终的成功或降低癌症的复发能力。霍尔斯特德的手术可能像佛罗伦萨派镶嵌师的技艺一样精湛，但如果癌症是一种缓慢复发性的疾病，那么即使霍尔斯特德用他凹雕般精准的技术将其切除，恐怕对治愈癌症来说仍然是不够的。为了证明霍尔斯特德到底是否真正地治愈过乳腺癌，人们应该不只观察短期存活情况，或观察五到十个月的存活期，而更应该追踪五到十年后的存活状况。

要检验手术效果，必须对病人进行长期跟踪检验。因此， 90年代中期，霍尔斯特德的事业达到巅峰，他开始收集长期的统计数据，以表明自己的手术是最优选择。此时，根治性乳房切除术已经做了十几年。霍尔斯特德已经做了多例手术，切除的肿瘤足够他在霍普金斯医院建立一个“癌症仓库”。



霍尔斯特德的“根治性手术理论”几乎可以肯定是正确的——量敌从宽。即使是对小肿瘤，采取攻击性的局部手术也是治愈癌症的最佳方法，但在概念上却犯了一个大错误。试想，人群中乳腺癌的发病率是固定的，比如每年里有1%的人患病。然而，肿瘤从一开始表现出的情况就各不相同。有些女性在诊断出乳腺癌时，肿瘤已经扩散到乳房之外，转移到了骨骼、肺和肝脏中。而在其他女性身上，癌症仅局限在乳房范围之内，或只在乳房及少数淋巴结内，尚属于局部疾病。

现在，霍尔斯特德拿着手术刀和缝合线，置身在这群人当中，准备好为任何患有乳腺癌的患者实施根治性乳房切除术。显然，霍尔斯特德治愈乳腺癌患者的能力取决于癌症的类型，即他面对的是哪一阶段的乳腺癌。无论霍尔斯特德多么积极、一丝不留地摘除了肿瘤，根治性切除术也不能拯救患有转移性癌症的妇女，因为她们体内的癌症已非局部问题。相反，患有局部癌症的女性，的确受益于手术治疗——但是对这种患者来说，并不用

太激烈的手段，只要使用局部乳房切除术，就会取得一样好的效果。因此，霍尔斯特德的根治性乳房切除术在两种情况下都不适用——对于转移性的癌症，这种手术先天不足；而对于局部性癌症，这种方法又太过激。在这两种情况下，女性患者都要被迫接受一场不分青红皂白、毁形损体的病态手术。对局部患者来说，手术范围太大，时机过早；对转移性癌症患者而言，却又范围太小、时机太迟。

1898年4月19日，霍尔斯特德出席了在新奥尔良举行的美国外科协会（American Surgical Association）年会。第二天，在一群安静而热切的外科医生面前，霍尔斯特德带着令人期盼的数据和图表走上讲台。乍看之下，他的观察结果令人震惊：在防止局部病症复发方面，他的乳房切除术的效果比其他外科医生的手术都好。在巴尔的摩，霍尔斯特德已经将局部复发率缩小到仅有百分之几，较之于福克曼或比尔罗特的复发率已经有了长足的进步。就像霍尔斯特德自己承诺的那样，他似乎已经把癌症连根拔起。

但是如果再仔细观察一下，就会发现癌症并未被根除。真正治愈乳腺癌的例证让人大为失望。76位乳腺癌患者在采取“根治切除法”之后，只有40位活过了3年。36位（近一半的患者）在术后不到3年就死于被认为已经从体内“根除了”的癌症。

但是，霍尔斯特德及其弟子们仍然镇定自若。他们并未回答这些数据所反映出的问题——根治性乳房切除术真的能延长生命吗？而是更加固执地坚持自己的理论。霍尔斯特德在新奥尔良强调，外科医生应该“在每一次手术中都切除至颈部”。当其他人觉得有理由保持谨慎时，霍尔斯特德却只看到机遇：“我看不出颈部切除为什么会比切除到腋下更严重。颈部也可以像腋下一样被清理干净。”

1907年的夏天，霍尔斯特德向华盛顿的美国外科协会提供了更多数据。根据术前患者肿瘤是否转移到腋下或颈部的淋巴结中，他把病人分为三组。从他提出的生存分析表上可以看出一个明显的模式：60位腋下和颈部淋巴结无癌的患者当中，有45例乳腺癌患者术后存活超过5年，相当可观；而40位具有这样癌变淋巴结的患者当中，仅有3位幸存。

简而言之，乳腺癌患者最终能否幸存，跟医生对乳房进行多大范围的手术，几乎没什么关系，它只取决于术前癌症在多大范围内扩散。强烈反对根治手术法的批评者乔治·奎尔（George Crile）后来说，“如果一种疾病已经严重到必须要切除所有肌肉才能根除肿瘤，那么这就意味着，疾病已经扩散到整个身体了”。这使得整个手术失去了意义。

但是，如果说1907年霍尔斯特德已经站到了这种认知的门口，那么他还是

断然地选择逃避，重弹自己的陈词旧曲。他在一篇论文中提出："即使没有我们所提供的证据，我仍然认为，外科医生对很多病例都有义务进行锁骨上的手术。"但是这时，乳腺癌治疗日新月异的发展令他筋疲力尽。试验、表格、图示从来都不是他的强项；他是外科医生，不是记账先生。他写道："对于乳腺癌，尤其如此——如果一位外科医生有兴趣提供最好的统计数据，那么他大可自便。"这一论调按照霍尔斯特德的行事标准，几乎可以说相当粗鲁。这也反映出霍尔斯特德日益怀疑自己的手术结果能否经得起检验。他本能地知道，自己越来越难以把握这种不定形的疾病，对它的理解渐行渐远。1907年的论文是霍尔斯特德的最后一篇，也是最全面的一篇讨论乳腺癌的文章。他期待一个全新的、开放的解剖学远景，能让他平静地施展自己卓越的手术技能，而不用像现在这样争论来争论去，对手术结果再三衡量。霍尔斯特德从未拥有过完美的临床风度，他一头扎进了与世隔绝的手术室和宅邸里冰冷宽阔的图书室。他把注意力转向了其他器官——胸腔、甲状腺和重要的动脉组织；在这些部位，他继续进行杰出的手术革新。但是霍尔斯特德再也没有写过学术性文章来分析那以他赖以为名、宏大又不乏瑕疵的手术。



在1891年到1907年这狂热的16年里，根治性乳房切除术从最初巴尔的摩的悄然萌芽，发展成为全美各大外科会议的焦点话题，人们对癌症治疗的探索向前跨越了一大步，但也向后倒退了一大步。霍尔斯特德毫无疑问地证明了在技术上施行大范围、精准的外科手术治疗乳腺癌是可行的。这样的手术，可以大幅度降低该种致命疾病局部复发的风险。但是，霍尔斯特德绞尽脑汁却也无法证明的事实，更让人深思。经过近20年的数据收集，在一次又一次会议中被吹捧、赞扬、分析、再分析之后，根治术在"治愈"癌症方面的可靠性仍然未能完全确立。即使再多的手术，也并没有带来更有效的治疗。

然而，这些不确定因素并不能阻止其他外科医生采用激进的手术。"根治主义"成为了一种心理上的执念，深深地扎根于癌症手术中。就连"根治"一词在概念上也是个诱人的陷阱。霍尔斯特德用这个词，本希望他的手术能挖掘出深埋地下的肿瘤根源。但这个词也意味着"激进"、"创新"、"大胆"，并且正因为这样的意义才勾起了病人的想象力。毕竟无论男女，谁面对癌症时愿意选择非根治性或"保守的"手术呢？

事实上，"根治主义"之所以会变成主流，不只是取决于外科医生如何看待癌症，也取决于医生如何自我定位。一位历史学家写道："由于没有受到来自其他方面的反对，因此也就没有什么能聚众阻碍它的去路，于是根治性外科手术的应用很快固化为教条。"当英雄式的手术没有达到预期时，一些外科医生便开始完全推卸治愈癌症的责任。1931年，在巴尔的摩会议

上，霍尔斯特德门下的一位医生宣布："毋庸置疑，如果手术操作几近完美，那么病情或许能局部治愈。而这也是外科医生必须担当的唯一责任。"换句话说，最好的外科医生能做的，就是完成一场技术上最完美的手术。至于是否治愈癌症，则是其他人的问题。

"越是根除，效果越好。"在这种旗号下，手术朝着越来越无畏、激进的极端路线发展。这正反映了20世纪30年代早期外科学的总体思路。在纽约，外科医生亚历山大·布朗希威格（Alexander Brunschwig）发明了一项治疗宫颈癌的手术，叫作"完全盆腔清除术"。这种治疗法极其艰难且消耗体力，即使是最得霍尔斯特德真传的外科医生，也需要在手术中暂停休息、更换姿势。纽约外科医生乔治·派克（GeorgePack）的绰号就是"派克小刀"[“Pack the Knife”，名字仿照一首流行歌曲——《迈克小刀》（Mack the Knife）]，形容这位外科医生好像与他最钟爱的手术工具人刀合一，好像某种人首马身的怪物。

此时，治愈癌症的可能性还为时尚早。1929年，一位英国外科医生写道："从广义上来讲，手术的可行性取决于'病灶是否能切除'而不是'切除病灶能否治愈患者'？"往往是如果患者没有死在手术中，医生就会认为自己已经很走运了。1933年，一群外科医生在一场冷漠的关于胃癌的讨论会之后，得出结论："阿拉伯古语有云：没治死许多病人的医生就不能成为医生。作为从事胃癌手术的外科医生，我们必须谨记这一点。"

归纳出这样颠覆希波克拉底誓言的逻辑 ① ——要么是出于极端的绝望，要么是出于无可救药的乐观。在20世纪30年代，癌症手术的钟摆绝望地在两个极端之间来回摇摆。而霍尔斯特德、布朗希威格和派克仍坚持大范围手术，因为他们由衷地相信这样可以解除癌症的可怕征兆。但是，他们缺乏正规的证据，固守于自己的信念，一意孤行。因此他们的证据也变得无关宏旨，检验也难以进行。医生们越是热切地相信他们的手术初衷善良，就越是难以将其付诸正式的科学检验。因此，根治性手术的逻辑一直在原地转圈，停滞不前，长达近一个世纪之久。



与根治性手术的诱惑力相比，那些不那么激进的癌症外科治疗手段虽取得了重大进展，但仍显得黯然无光。霍尔斯特德的学生们开枝散叶，各当一面，研究探索切除癌症的新方法。每个人都被"分配"了某个器官的研究课题。霍尔斯特德对其英雄式的外科训练项目抱有极大的信心，他相信无论在哪个器官系统中，他的学生都能对抗和消灭癌症。1897年，在霍普金斯医院的走廊上，霍尔斯特德拦住了一位年轻的外科住院医生——休·汉普顿·杨（Hugh HamptonYoung），邀请他担任一个新成立的泌尿外科的主任。杨以他对泌尿外科一无所知进行了回绝。"我知道你并不了解，但我

们相信你可以学。”霍尔斯特德仅这样简短地回答后就走开了。

杨被霍尔斯特德的信任所鼓舞，开始深入钻研泌尿系统癌症——前列腺癌、肾癌、膀胱癌。1904年，由霍尔斯特德做助手，杨成功地设计了通过切除整个前列腺治疗前列腺癌的手术。尽管手术按照霍尔斯特德的传统被命名为“根治性前列腺切除术”（Prostatectomy），但相比之下，杨的手术还是较为保守，并未去除肌肉、淋巴结或骨头等其他组织。他保留了根治性手术中器官整体切除的概念，但并未掏空骨盆腔，也未除去尿道和膀胱（这种手术的改良方案至今仍沿用于切除原位前列腺癌，很多前列腺癌症患者因此得到治愈）。

霍尔斯特德的学生、外科主治医生哈维·库兴，则致力于脑部手术研究。在20世纪早期，库兴已经发现了颇具独创性的清除脑瘤的外科手术方法，甚至可以治疗臭名昭著的恶性胶质瘤。这种肿瘤与血管混杂交错，随时会大出血；再例如脑膜瘤，它被脑中一些脆弱而重要的结构像鞘一样包裹着。与杨一样，库兴继承了霍尔斯特德精湛的手术技艺——“缓缓地将脑组织与肿瘤分离，一点一点地操作，不断用扁平拧干的温热棉花垫控制渗血”。但是，他没有秉承老师对根治性手术的嗜好。事实上，库兴发现脑瘤的根治性手术操作不仅困难，而且不可想象：即使外科医生希望这样做，也不可能切除整个脑部。

1933年，圣路易斯巴恩医院（Barnes Hospital in St.Louis）的另外一位外科手术创新者艾伐兹·格雷厄姆（EvartsGraham）首创了一种手术方法，即结合之前切除受结核感染的肺部手术，摘除了肺部肿瘤。格雷厄姆也保留了霍氏手术的基本精神：仔细地切除整个器官以及肿瘤周边的大片组织，以防止局部复发。但是他尽力回避一些陷阱，抵抗住诱惑不去切除更多的其他组织，如遍布胸腔、主血管的淋巴结，或是气管和食道周围的连接筋膜，而只切除了癌变的肺部，尽可能地保持病体的完整。

即便如此，外科医生仍难以摆脱霍氏理论的影响，超越霍氏王国，他们对非根治性手术的尝试大加鞭笞。如果手术不能不遗余力地清除癌症，那么它就会被鄙视为“敷衍的手术”。做这种敷衍的手术，就是屈从于“妇人之仁”这种往日的短见，而这也正是整整一代外科医生都在力求摒弃的。

---

① 希波克拉底宣誓：我愿以自身判断力所及，遵守这一誓约。凡教给我医术的人，我应像尊敬自己的父母一样，尊敬他……我愿在我的判断力所及的范围内，尽我的能力，遵守为病人谋利益的道德原则，并杜绝一切堕落及害人的行为……为他们谋幸福是我惟一的目的……我遵守以上誓言，目的在于让医神阿波

罗、埃斯克雷彼斯及天地诸神赐给我生命与医术上的无上光荣；一旦我违背了自己的誓言，请求天地诸神给我最严厉的惩罚！——编者注

坚硬的射线管与微弱的光

我们已经发现（X射线）可治愈疾病。

——《洛杉矶时报》（Los Angeles Times），1902年4月6日

为了用实例说明（X射线的破坏性），让我们回想一下，在美国X射线医学实验室工作的先驱们，几乎都死于由射线灼伤引发的癌症。

——《华盛顿邮报》，1945年

1895年10月下旬，霍尔斯特德在巴尔的摩公布根治性乳房切除术之后，才过了短短的几个月，德国维尔茨堡学院（WürzburgInstitute）的一位讲师威廉·伦琴（Wilhelm Rntgen）在研究射线管时，发现了一种奇怪的泄露现象（射线管是一个真空管，能够从一端电极向另一端发射电子束）。该放射线能量强劲，但肉眼却无法察觉，它能穿透多层涂黑的硬纸板，并且在偶置于房间实验台的钡屏上留下白色磷光性光晕。

伦琴急忙把自己的妻子安娜叫进实验室，把她的手放在射线源和感光片之间。射线穿透她的手掌，在感光片上显示出她的手骨和金属婚戒的轮廓，就像透过魔镜看到了手的内部构造。安娜说："我看到了自己死亡的样子。"但她的丈夫却看到了别的东西——一种强大得几乎可以穿透所有活体组织的能量。伦琴把他发现的这种光叫作"X射线"。

刚开始，人们把X射线视为一种射线管产生的人造能量怪象。但1896年，就在伦琴发现X射线几个月之后，一位知道伦琴研究成果的法国化学家亨利·贝克勒尔（Henri Becquerel），发现一些天然物质会自主释放性质类似X射线的隐形射线，这其中就包括铀。在巴黎，贝克勒尔的两个朋友——年轻的物理学家和化学家比埃尔和玛丽·居里（Pierre and MarieCurie）夫妇，也开始在自然界寻找更强大的化学放射线源。比埃尔和玛丽相识在索邦大学，由于对磁力学有共同兴趣而彼此吸引［当时玛丽叫玛丽亚·斯可罗多夫斯卡（Maria Sklodowska），是一贫如洗的波兰移民，居住在巴黎的一间小阁楼里］。19世纪80年代中期，比埃尔用微小的石英晶体制成了一个精巧的静电计，能够计量出极小剂量的能量。玛丽用这件仪器证明，即使微乎其微的铀矿石辐射也可以量化。有了这种测量辐射性的新设备，居里夫妇犹如狩猎一般，开始搜寻新的放射线源。由此，又一段不朽的科学发现之旅以计量展开。

在今天称为捷克共和国的约赫姆塔尔（Joachimsthal）遍布泥炭的森林中，居里夫妇发现了一处废弃矿，里面是如黑泥一般的沥青铀矿，其中存

在一种比铀更具放射性的新元素。居里夫妇开始着手蒸馏沼泽般的淤泥，以期待能“捕到”那个最纯状态的强劲放射源。在消耗了数吨沥青铀矿、400多吨洗涤用水以及数百桶蒸馏废料后，他们终于在1902年提炼出了0.1克的新元素。这是一种金属元素，位于元素周期表的远端。它在黑暗中自燃，发出幽幽的蓝光，同时释放出高强度的放射线。这种元素极其不稳定，是一种介于能量与物质之间奇特的嵌合体，也是可分解成能量的物质。居里夫人称这种新元素为“镭”，取自希腊文的“光”。

镭的巨大效能揭示了放射线出人意料的新特质：X射线不仅可以携带辐射能量穿透人体组织，更能够深入组织内部释放能量。伦琴能拍到妻子的手骨照片，是由于放射线的第一个性质：X射线穿透了肌肉与骨骼，在胶片上留下这些组织的阴影。而相比之下，玛丽·居里的手则受到了放射线第二种性质的痛苦影响：她为了获取更纯的放射能，日复一日地反复蒸馏，将沥青铀矿浓缩到百万分之一的体积，结果手掌上的皮肤开始磨损、发黑、脱皮，好像组织从里往外地被烧焦一般。比埃尔只是将一瓶仅几毫克的镭放在口袋里，射线辐射就穿透了身上厚厚的尼龙背心，在他胸前留下了永久的伤疤。有人曾在公开的展会上用未加防护措施的激光机器表演魔术，结果辐射外漏，使他的嘴唇起泡肿胀，脸颊皮肤和指甲也开始脱落。镭最终灼伤了居里夫人的骨髓，导致她终生贫血。

虽然生物学家完全破解这些辐射效应的机理，还要花费数十年时间，但受到辐射损毁组织的范围——皮肤、嘴唇、血液、牙龈、指甲，早已向我们提供了重要线索：镭会腐蚀DNA。DNA是惰性分子，能够抵抗大多数化学反应，这一特点使它可保持遗传信息的稳定性。但X射线可以直接击碎DNA链，或产生化学毒素进而侵蚀DNA。面对这样的破坏，细胞通常会死亡，或者更常见的是中断分裂。因此，X射线优先杀灭体内分裂最旺盛的细胞，如皮肤、指甲、牙龈、血液这类组织细胞。

X射线选择性杀灭快速分裂细胞的能力，受到了人们，特别是癌症研究者的重视。就在伦琴发现X射线一年后的1896年，21岁的米埃尔·格拉比（EmilGrubbe）在芝加哥研读医学时突然灵光一闪，想到可用X射线来治疗癌症。格拉比富于冒险精神，且极具创造力；他曾在芝加哥的一家生产真空X射线管的工厂工作，制作过一个可用于实验的真空管雏形。在工厂，格拉比发现整日曝露在X射线下的工人们，皮肤和指甲总是一层一层地剥落，他自己的手也渐渐肿胀开裂。由此他很快就联想到细胞死亡与肿瘤的关系。

1896年3月29日，在位于芝加哥霍尔斯特德大街（这个街名与外科医生霍尔斯特德无关）的一家射线管厂内，格拉比临时制作了一只X射线管，用来照射罹患乳腺癌的老年妇女罗丝·李（Rose Lee）。李在做了乳房切除手术后，癌症仍旧复发，她的胸部长出了一个巨大的肿瘤，令她十分痛苦。

她被引荐给格拉比做最后一搏，更多的是为了满足格拉比的实验好奇心，没有奢望能取得任何临床效果。格拉比翻遍了工厂，寻找可以遮住乳房其他部位的物件，却连一片金属板都没找到。他只好用在一只中国茶罐的底部找到的铝箔纸包裹住李的胸部。格拉比连续18个晚上，持续用射线对她的肿瘤进行照射。治疗过程十分痛苦，但小有成效。李的乳腺肿瘤发生了溃烂和紧缩，这是X射线治疗史上第一例有文献记载的局部反应。但是在初次治疗的几个月之后，李开始出现眩晕和呕吐感。她的恶性肿瘤已转移到了脊柱、脑、肝等部位，不久就去世了。于是，格拉比又在无意中得出一项重要结论：X射线只可用于治疗原位肿瘤，对于转移后的肿瘤，效果微乎其微 ① 。

治疗效果虽然短暂，但格拉比仍然受到了鼓舞，他开始利用X射线去治疗大量的原位癌患者。随着X射线诊室在欧洲和美国如雨后春笋般涌现出来，肿瘤医学的一个新分支——放射肿瘤学，诞生了。到20世纪初，虽然距伦琴发现X射线尚不足十年，但医生们对放疗治愈癌症可能性的狂热却不断膨胀。1901年，一位芝加哥医生评论道："我完全看不出这个治疗方法有什么局限性，我相信它绝对可以治愈所有类型的癌症。"

1902年居里夫妇发现镭之后，外科医生已可凭恃比以前强烈数千倍的射线能量治疗肿瘤。医学界在一阵狂热中，召开了各种关于高剂量放射疗法的会议、成立各种学会。为了使原位病灶获得更高剂量的X射线辐射，镭被灌入金线，直接置入肿瘤内部。外科医生将氡片植入患者腹部治疗腹内肿瘤。到了20世纪三四十年代，美国出现了全国性的镭生产过剩，以至于各类期刊的尾页上都登有镭的广告，希望出售给一般人使用。与此同时，真空管技术也齐头并进。至50年代中期，形形色色的射线管可以向所有的癌组织投放高剂量的X辐射。

放射治疗把癌症医学推进到了一个载满期望和危险的原子时代。当然，人们所使用的词汇、图像和隐喻都带有原子力量直扑癌症的强烈象征。如"粒子回旋加速器"、"超高压辐射"、"线性加速器"、"中子束"。有人曾被要求将X射线治疗想象成"被上百万个微小子弹的能量击中"。另有人认为放射线治疗充满了惊悚与恐惧，仿佛太空旅行一般："病人被安置在氧气舱内的担架上。由医生、护士和技术人员六人组成的医疗小组在一旁穿梭忙碌。放射科医生调整电子感应加速器就位；将氧气舱的门砰然关闭之后，技术人员向里面加压注氧；保持满压15分钟后……放射科医生打开电子感应加速器，对肿瘤进行辐射，治疗完毕，再用深海潜水模式给患者减压，然后送往康复室。"

治疗室塞满了患者，群进群出，来去匆匆，治疗过程由闭路电视监控，加压、增氧、减压，然后再将患者送回康复室，病人经过了这番猛烈的放射性治疗，犹如接受了一次无形的洗礼。

放疗对于某些类型的癌症，的确是一种福音。像外科手术这种方式一样，辐射对消除原位限制性癌症有显著疗效。在X射线下，乳腺肿瘤被摧毁，淋巴肿块消融。一位患脑部肿瘤的女士从长达一年的昏迷中醒来，竟能在病房里观赏一场篮球赛。

但是就像手术疗法一样，放射治疗也有其先天的不足。埃米尔·格拉比在最早期实验治疗中，就已经碰到了它的第一个局限：由于X射线只进行局部照射，所以对于已转移的肿瘤，治疗效果有限 ② 。即便医生可以把辐射剂量加大为2到4倍，但这仍无法转化为更好的疗效。相反，不加选择地滥用照射，会使病人因剂量远超过人体耐受范围而留下瘢痕、失明和灼伤。

X射线的第二个局限更是阴险骇人——辐射造成癌变。X射线杀灭快速分裂细胞的特殊效应（DNA损伤），也造成基因的致癌突变。在20世纪10年代居里夫妇发现镭后不久，新泽西州一家名为“美国镭”（U.S.Radium）的公司，将镭与涂料混合制成了一种叫“昂达克”（Undark）的夜明涂料产品，它在夜晚可以散发出带绿色的白光。虽然知道镭有多种副作用，美国镭公司还是促销其昂达克用于钟表的表盘，夸耀其为夜光表。绘制表盘是一种精密的手工技术活儿，因此从业员工一般都是双手灵巧稳健的年轻姑娘。她们被鼓励在无防护的情况下使用这种夜明涂料，并且经常用舌头舔笔尖，以确保能在表盘上画出精细的刻度。

不久，这些姑娘就开始抱怨下颌痛、疲劳，以及皮肤、牙齿出现问题。20年代末的医学调查表明，她们下颌的骨头已经坏死，舌头上留下了辐射疤痕，而且大多数都已经患上慢性贫血症（严重骨髓损伤的一种表现）。辐射测量仪检测发现，一些妇女的身体竟能发出辐射。接下来的数十年，这些曝露于镭辐射的工人身上迅速生出大量镭放射线引发的肿瘤，包括肉瘤、白血病，以及骨、舌头、颈部和下颌的肿瘤。1927年在新泽西，五名受到辐射严重影响的女孩，对美国镭公司提出控诉，当时媒体把这一群女孩称为“镭女郎”。她们之中虽尚无人患上癌症，但她们一直遭受日益严重的镭毒害，下颌、皮肤和牙齿已经坏死。一年后，这件案子达成庭外和解，每个女孩得到10000美元的赔偿金，以及每年600美元的生活费和医疗费。但“赔偿金”并未完全赔付，因为许多镭女郎身体太虚弱，连上法院举手宣誓的力气都没有，在案子得以解决后不久，她们就因白血病或其他癌症而香消玉殒。

居里夫人于1934年7月因白血病去世。埃米尔·格拉比遭受的X射线辐射相对较弱，但也饱受长期辐射的致命影响。到40年代中期，由于手骨坏死和坏疽，格拉比的手指被一根接一根地切除，以除掉坏死和长疽的骨头；他的脸也一再手术，切除因放射线诱发的肿瘤和癌变前的疣。1960年，85岁的格拉比于芝加哥去世，当时有多种肿瘤已经扩散到了全身。



对于癌症的治疗来说，放射疗法处于复杂的十字路口：有时，放疗可以治癌，有时又会致癌，这无疑给癌症科学家最初的狂热泼了一盆冷水。尽管辐射是一把无形的利刃，但它仍然是一把刀。而这把刀，无论多么灵巧和犀利，在抗癌的战争中也仅能止步于此了。人们需要一个更具分辨力的治疗方法，特别是针对转移性癌症。

1932年，与霍尔斯特德同时代发明了根治性乳房切除术的纽约外科医生威利·梅耶，受邀在美国外科协会年会上发言。梅耶当时重病在床，明知自己已无法参加这个会议，还是准备了一份简短的、仅有六段的演讲词，让别人代为传达。5月31日，在梅耶死后六星期，这封信在满堂的外科医生面前被大声宣读。他在信中坦承，癌症医学已经走到了某种死胡同，亟待开辟新的方向。梅耶写道："如果在合适的根治性手术后，对每个病例都能够进行系统性的生物性术后治疗，我们相信，大多数此类病人都可治愈。"

梅耶抓住了关于癌症的一个深层原理——癌症，即使是原位癌，也必然正在蓄势等待从自身的桎梏中爆发而出。许多病人都是等到这个时候，才去寻求医生的帮助，但为时晚矣，癌症已经扩散，超出了外科手术的作用范围，就像黑胆汁一样四处流窜。这正像早在将近两千年前，盖伦就已经生动地预想到的一样。

事实上，可能盖伦终究还是正确的，就像德谟克利特（Democritus）偶然间得出的关于原子的警句，抑或像在人们发现星系之前的几百年，伊拉斯谟（Erasmus）就做出了关于宇宙大爆炸的猜想一样。当然，盖伦错认了癌症真正的起因——并没有什么"黑色的胆汁"塞满身体并在混乱中起泡形成肿瘤。但他以其梦幻、本能的比拟说法，奇迹般地描述了癌症的某些本质。癌症往往是一种体液疾病，它像螃蟹一般横行霸道，并且四处流动。它可以经由无形的通道，从一个器官钻进另一个器官。正如盖伦所理解的那样，癌症是一种系统性疾病。

---

① 癌症的迁移位点偶尔也可用X射线进行治疗，但效果有限。

② 在某些情况下，放疗可用于控制或缓解已转移的肿瘤，但是极少能治愈。

染色与死亡 ①

那些没有经过化学或药学训练的人，可能不会意识到治疗癌症到底有多难。程度几乎——并不完全是，只是几乎——像是要找到一种溶剂，它既可以溶解掉左耳，又能使右耳完好无损。癌细胞与其前身正常细胞之间的差异，竟是如此地微小。

——威廉·沃格洛姆（William Woglom）

生命是……一场化学事件。

——保罗·埃尔利希（Paul Ehrlich）写于1870年的学生时代

系统性疾病需要系统性的疗法，但是怎样的系统性疗法才可以治愈癌症呢？是否有一种药物，可以像显微外科医生实施药理乳房根除术一样，在切除癌细胞的同时又可使正常组织免受伤害？憧憬着这种神奇治疗术的不单是威利·梅耶，他之前历代的医生也曾幻想这种药物的出现。但是怎么可能有这样一种药物，可以贯穿整个身体，却仅仅攻击患病的器官呢？

学界将药物能分辨它的预期攻击标靶与其宿主的能力称为“特异性”（specificity）。在试管中杀灭癌细胞并不很困难：在化学世界中充满着各种有毒物质，即使极微量，也能在数分钟内杀死癌细胞。困难的是要找到一种能选择标靶的毒药，它既能杀死癌细胞，又不伤害患者。不具备这种特异性的全身治疗无异于一颗滥杀无辜的炸弹。梅耶知道，抗癌毒素要想变成有效的良药，就得像一把极其灵巧的刀，可以选择性地切除癌症部位而保全患者。

人们寻觅这种具有分辨敌我性能的系统性抗癌药物，却因对另一类完全不同的化学品的搜寻而加速了步伐。这故事要从殖民主义及其主要掠夺品棉花讲起。在19世纪50年代中期，满载着棉花的船只从印度和埃及驶来，将货物卸在英国的港口，布料加工在英国成了一项欣欣向荣的商业，足以支撑起所有的附属产业。一个庞大的工业网络迅速在英国中部发展起来，并向格拉斯哥（Glasgow）、兰开夏郡（Lancashire）和曼彻斯特（Manchester）延伸扩展。纺织品出口成了英国经济的领头羊。从1851年到1857年间，英国印染品的出口量增长了3倍多，从每年600万件涨到2 700万件。1784年，在英国出口总量中，棉制品仅占6%。而到了19世纪50年代，这一比例达到了顶峰——50%。

纺织工业的繁荣带动了染色工业的兴盛，但是纺织和染色这两种工业在工艺上的步骤却意外脱节了。染色，不同于纺织，仍是一项未工业化的行

业。染料要从易腐烂的植物中提取，如从土耳其茜草根中提取褐红色，从槐蓝属植物中提取深蓝色。使用这些古老的技艺需要耐心、专业知识和不断的观察。用染料给织布印花（如生产广受欢迎的印花布）更具挑战性，需要在多个步骤中使用增稠剂、媒染剂和溶解剂，经常需要染色工花费数星期才能完成。因此，纺织业需要专业的化学家来溶解漂白剂和清洁剂，监督染料的提取，并找到加快着色的方法。因此，这种专注于纺织品染料合成、被称为“实用化学”的新学科，很快风靡伦敦各处的技术院校。

1856年，就读于其中一所院校的18岁学生威廉·珀金（WilliamPerkin）无意间发现了一种后被誉为“染料中的圣杯”的化学染料，它可以由最普通的化学品简单合成。珀金在伦敦东区的公寓中搭建了一个临时性的实验室。实验室只有普通房间的一半大，狭长而局促，摆放了一张桌子和几个存放实验瓶的架子。他用偷运来的烧瓶加热硝酸和苯，结果发生了出人意料的沉淀反应——试管中形成了一种化学物质，有着磨碎的淡紫罗兰颜色。在一个沉迷于制作染料的时代，任何一种有颜色的化学物质都被视作潜在的染料。珀金将棉花放进烧瓶中轻轻一蘸，结果证明新生的化学物质会令棉花着色。此外，这种新型化学物质运用在染色中还具有不会褪色，也不易扩散的特性。珀金把它称作苯胺紫（anilinemauve）。

珀金的发现为纺织业带来了福音。苯胺紫便宜且不会变质，远比植物染料容易生产和保存。并且，珀金很快发现它的母体化合物可以用作其他染料的基础材料，是一种侧链多样的化学结构，可产生一系列的鲜艳色彩。到了60年代中期，在欧洲的服装工厂里到处都是淡紫、蓝色、洋红、碧绿、正红、紫色等新型合成染料。1857年，不到19岁的珀金成为伦敦化学学会的一名全职研究员，也是有史以来获此殊荣最年轻的才俊之一。

虽然苯胺紫是在英国发现的，但是染料的制造却在德国达到了顶峰。19世纪50年代后期，德国作为一个迅速工业化的国家，一心想要在欧美纺织品市场一展宏图。但德国不像英国，它几乎没有任何获得天然染料的渠道。那时候，殖民者疯狂掠夺土地，世界被瓜分得七零八落，濒于殆尽。因此，德国的纺织厂必须自己开发人造染料，希望能够重新挤进这个它们曾经营不善、几近摒弃的行业。

在英国，染料制造很快就成为了一项错综复杂的化学产业。而在德国，由于受到纺织业的刺激，染色工业得到国家补贴，再由经济增长推波助澜，合成化学焕发出勃勃生机。1883年，德国出产的一种仿天然洋红色的亮红色化学染料，其年产量高达12 000吨，远远超过伦敦珀金工厂的产量。德国化学家快速生产出了色彩更艳、品质更优、价格更便宜的化学制剂，横扫整个欧洲的纺织工厂。到80年代中期，德国已跃升为这场化工竞赛（这也预示了后来出现的更加丑恶的军备竞赛）的领跑者，成为欧洲的“染缸”。

最初，德国纺织业的化学家只在染料工业的范畴内从事研究和制造。但随着染料工业的大获成功，化学家不仅合成染料和溶剂，还开始向整个新型分子的领域进军，开发包括酚、醇、溴化物、生物碱和酰胺等自然界没有的化学物质。到了70年代后期，德国的合成化学家创造出大量的化学分子，但他们并不知道这些分子该用于何处。“实用化学”产业几乎成了一幅讽刺画——为自己争相创造出来的产品竭力寻找实际的用途。



合成化学和医学的早期互动在很大程度上令人失望。17世纪的内科医生基甸·哈维（Gideon Harvey）曾经称化学家是“无耻、愚昧、自负、肥胖、自命不凡的吹牛家”。这两个学科之间一直相互轻视和憎恶。1849年，威廉·珀金在皇家学院的老师奥古斯特·霍夫曼（AugustHofmann）黯然承认了医学和化学之间的鸿沟：“这些化合物中尚没有一个能用在人体上。我们还不能使用它们治疗疾病。”

但实际上，霍夫曼知道，合成领域和自然领域之间的界限迟早会瓦解。1828年，柏林科学家弗里德里希·沃勒（Friedrich Whler）发动了一场超自然的科学风暴，他通过煮沸普通的无机盐氰酸铵合成出原本由肾脏才能产生出的尿素。沃勒的实验看似平常，却有着举足轻重的意义。尿素是一种“天然的化学物质”，但沃勒的尿素前身却是无机盐。“一种由天然物质产生的化学物质可以在烧瓶中轻易地衍生出来”，这简直就颠覆了对生物体的全部观念：几个世纪以来，人们认为生物体内的化学反应都带有某些神秘特质，一种无法在实验室复制的活力本质。这一理论被称为“活力论”。但沃勒的实验一举击碎了活力论，证明有机物和无机物之间可以相互转化，生物学即是化学。甚至可能人体与一团激烈反应的化学物质没有差别，不过是有胳膊、腿、眼睛、头脑和灵魂的烧杯。

随着活力论的破灭，这一逻辑也不可避免地扩展到医学。如果生命中的化学物质可以在实验室中合成，那么它们能作用于活体吗？如果生物和化学可以这样互换，那么烧瓶中衍生的分子能否影响生物有机体的内部运作呢？

沃勒本身是一位内科医生，在自己的学生与合作者的协助下，他试图从化学世界回归到医学领域。但是他合成的分子仍旧太简单了，仅是化学的“简笔画”，要对活的细胞产生影响，需要更复杂的分子。

其实，这种复杂的化学物质已经存在了：法兰克福染料厂的实验室里面就有很多。要搭建生物学和化学之间的桥梁，沃勒只需要一天的短途旅行，从他在哥廷根的实验室到法兰克福的实验室即可。但不管是沃勒，还是他的学生，都没有完成这个最终的旅程。大片载有分子的嵌板仍然无所事事

地躺在德国纺织化学家的架子上；而医学革命的先驱者，可能还在另一块大陆之外。



从沃勒为印染工业进行尿素试验，到与活细胞发生真正的联系，整整50年的时间。1878年，莱比锡城一名24岁的医学院学生保罗·埃尔利希（PaulEhrlich）在寻找论文课题时，提出使用服装染料（即苯胺和它的有色衍生物）给动物身体组织染色。埃尔利希原本只是希望动物组织染色后可以更容易地在显微镜下观察。但出乎意料的是，染色后的组织并非一团模糊。苯胺衍生物只对细胞进行了局部染色，某种特定结构因着色被突显出来，而其余部分则被忽略。这种染料似乎可以区分藏在细胞中的化学物质，与其中一些结合，而放过其他部分。

这种分子特异性在染料和细胞的反应中表现得如此生动，让埃尔利希魂牵梦绕。1882年，在罗伯特·科赫（RobertKoch）的协助下，他又发现了另一奇异的化学染色斑点，这一次是分枝杆菌（mycobacteria），科赫曾发现它是肺结核的病因。几年后，埃尔利希发现，某些毒素注入动物体内后，能够产生“抗毒素”（后被称为“抗体”），它以超常的特异性结合毒素并使其失活。他从马的血液中提纯了抗白喉毒素的特效血清，然后转往斯坦格利兹（Steglitz）的血清研究检测院，在加仑桶中制备这种血清。后来他移居法兰克福建立了自己的实验室。

但是埃尔利希越是广泛探索生物领域，就越是绕回到自己原来的观点。生物世界里充满了这样的分子——它们能够挑选出自己的伙伴，就像设计精巧的锁能匹配一把钥匙。毒素紧紧黏附着抗毒素，只显示出细胞特定部分的染色，能在一群混合的微生物中准确地挑出其中某类化学染色。埃尔利希推断，如果生物学是一场精心安排的拼图游戏，那么如果有某种化学物质可以区分细菌细胞和动物细胞，并且能够杀灭前者而不触及宿主，岂不更好？

一天深夜，埃尔利希参加完会议，在从柏林返回法兰克福狭窄的夜车车厢中，兴致勃勃地向另外两位科学家同行描述他的想法：“我突然想到……应当能够找到一种人工合成的物质，它可以针对某些疾病产生真正的、特异的疗效，而不仅仅是缓和病征……这种有疗效的物质，必须能直接消灭引起疾病的微生物；它不是通过‘远距离作用’，完全是在该化合物与寄生物紧密结合的情况下才发挥作用。这些寄生物只有在与化合物有特别关系、有特异亲和性时，才会被杀灭。”

当时，与埃尔利希同一车厢的学者已经打起盹来。但是，他在这节车厢中的激昂陈辞却以其纯粹、根本的形式道出了医学界最重要的思想之

一。“化学疗法”——使用特定化学物质治疗疾病的这一观念，在这个午夜时分诞生了。



埃尔利希开始在他熟悉的地方寻找“有疗效的化学物质”：染色工业的化学品，如未被发掘的宝库一般，在他早期生物学试验中发挥了关键性的作用。他的实验室就在法兰克福繁荣的染料工业区周边，靠近法兰克福阿尼林法本工厂（Frankfurter Anilinfarben-Fabrik）和利奥波德·卡塞拉公司（Leopold Cassella Company）。他只需走一小段路穿过山谷，便能轻易获取化学品及其衍生物。于是，埃尔利希有了数千种化合物可供使用，开始着手进行一系列实验，测试它们在动物身上的生物学效应。

他开始猎寻抗菌的化学物质，部分原因是他已经知道化学染料会明确地结合细菌细胞。他用能引起可怕的昏睡病的布氏锥体虫（trypanosomabrucei）感染老鼠和兔子，然后再给它们注射化学衍生物，以确定其中是否有某种药物可遏制感染。试验了几百种化学品后，埃尔利希与其合作者找到了他们的第一种抗生素：一种鲜艳的红宝石色染料衍生物，埃尔利希称之为“锥虫红”（Trypan Red）。这个以疾病和染料颜色并列命名的名字，主宰了医学史近一个世纪的时间。

受到这一发现的鼓舞，埃尔利希又进行多项化学实验。生物化学的宇宙向他敞开了大门：这是一个由各种特殊性质的分子组成、被不同寻常的规则所统治的天地。在血液中，有些化合物从前体物变为活性药物，另一些则从活性药物变为失活分子。有些化合物随尿液排出，另外一些聚集在胆汁中，或是在血液中被立刻分解。一种分子可能在动物体内存活好几天，但它的化学表亲（只在关键的几个原子上有差别的一种变体）却可能在几分钟内就在体内消失。

1910年4月19日，在威斯巴登（Wiesbaden）群贤云集的内科医学大会上，埃尔利希宣布又发现了一个有“特异亲和性”的分子，引起极大轰动。这种新药被神秘地称为“化合物606”（compound606），可有效对抗一种恶名昭著、且能引发梅毒的微生物——梅毒螺旋体（Treponemapallidum）。在埃尔利希生活的时代，“欧洲18世纪的隐疾”——梅毒，仍是耸人听闻的恶性传染病。埃尔利希知道，一种抗梅毒的药物一定会迅速引起轰动，他已做好准备。在圣彼得堡的医院，化合物606已经被秘密地用于病人身上进行测试，后又对马格德堡医院（Magdeburg Hospital）的神经梅毒病人进行了再次测试；每次实验都获得了非凡的成功。在赫斯特化工厂（Hoechst ChemicalWorks）的资助下，一间大型工厂拔地而起，准备投入商业生产。

埃尔利希在锥虫红和化合物606方面的成功 ② ，证明了疾病只是病理上的锁，有待正确的分子将其解开。如今，潜在的可被治愈的疾病在他眼前一望无际。埃尔利希把自己的药称为“神奇的子弹”，之所以称其为“子弹”，是因为它们具有杀菌能力，而“神奇”则指其特异性。这种表达散发着古老的、有如炼金术一般的光彩，它将在未来的肿瘤学研究中不断回响。



梅毒和嗜睡症（trypanosomiasis）是微生物引起的疾病。埃尔利希的神奇子弹还有最后一个目标。要击溃癌症。他缓缓地向着这一终极目标推进。从1904年到1908年之间，埃尔利希利用他庞大的化学火药库，精心配备、设计了几套方案去寻找抗癌药物。他尝试了酰胺、苯胺类、磺胺类衍生物、砷、溴化物和乙醇，企图杀灭癌细胞。但连战皆北，无一奏效。他发现，对癌症有毒害作用的物质，也都不可避免地连累正常细胞。受此打击，他甚至开始尝试更荒诞的方法，比如控制细胞新陈代谢，饿死恶性肿瘤细胞；或者用诱饵分子诱骗它们死亡（这一策略的提出比苏巴拉奥的抗叶酸衍生物早了将近50年）。但是，这一搜寻具有识别癌细胞和正常细胞能力的终极抗癌良药的努力，仍然是徒劳的。他的药理子弹识别力太低且威力过小，远称不上神奇。

1908年，由于特异亲和性原理的发现，埃尔利希获得诺贝尔奖；不久之后，德国威廉大帝（Kaiser Wilhelm）在自己的王宫里私下接见了他。威廉大帝是出了名的忧郁症患者，被各种真真假假的疾病所困扰，正遍寻良方以解疾困。他想知道埃尔利希手边是否有抗癌药物。

埃尔利希没有正面答复。他解释，癌症细胞与细菌细胞是有根本区别的两种标靶。特异亲和性依靠的并非“类同”性，而是与其相反的特性，即“相异性”。埃尔利希的化学物质能成功命中细菌，是因为细菌酶与人体酶有根本差异；但在癌症方面，癌细胞与人体正常细胞的相似，使得化学物质几乎不可能命中癌细胞。

埃尔利希沿着这条思路继续说着，几乎沉醉在自己的思索中（而没有理会听众的反应）。他只重复着一些深奥的主题，一个初生的想法在脑中盘旋：为了击中异常细胞，就必须译解正常细胞的生物性质。在初次邂逅苯胺的几十年后，他再一次绕回到“特异性”的老问题上，探究暗藏在每一个活细胞内的生物学条码。

威廉大帝听得一头雾水，对这一番看不见尽头的沉闷探讨也感到索然无趣，于是匆匆结束了这次会面。



1915年，埃尔利希因患肺结核而病倒，这很可能是他在科赫的实验室时期种下的病根；他前往巴特霍姆堡（Bad Homburg）进行疗养，这是一个温泉小镇，因治疗性的碳盐浴而著名。从房间眺望，远处的平原一览无余，他痛心地看着自己的祖国投入第一次世界大战中。曾经供应他治疗性化学药品的染料化工厂，都转而大规模地为军用毒气生产化学原料，拜耳（Bayer）和赫斯特（Hoechst）也在其中。其中一种特别的毒气是一类无色的高热液体，由硫二甘醇溶剂（一种染料中介物）和沸腾盐酸的反应制得。这种气体的味道极其独特，据说让人闻起来像芥末、烧焦的大蒜或过火后的山葵地。这就是后来众所周知的芥子气。

埃尔利希去世两年后，1917年7月12日，一个雾气蒙蒙的夜晚，一排排带有黄色小十字标记的炮弹如冰雹般砸向靠近比利时小镇伊普尔（Ypres）的英军驻地。据一位士兵回忆，炸弹内的液体迅速汽化，“黄绿色的浓密云团遮蔽了夜空”，然后在冰冷的空气中四处蔓延。在军营和战壕中沉睡的士兵被一股令人作呕的刺鼻气味惊醒。几十年后，当年幸存下来的人仍然清楚地记得这种味道：刺鼻的山葵气味在白垩田野里遍地弥漫。转瞬之间，士兵们在泥地里涕泪横流，咳嗽不止，四散奔逃。他们到处寻找遮蔽物，在死尸堆里盲目地爬行。芥子气透过皮革、橡胶，浸入层层的衣物。它像毒雾一般，数日笼罩着战场，直到死尸上都有了芥末的味道。仅在那一晚，芥子气就令2000名士兵伤亡。一年之中，就有数千人因芥子气死亡。

氮芥所造成的急性短期伤害包括呼吸困难、皮肤灼伤、水疱、失明，实在是太可怕了，以至于人们都忽视了它的长期影响。1919年，美国病理学家爱德华和海伦·克伦巴尔夫妇（Edward and HelenKrumbhaar）分析了伊普尔轰炸对几位幸存者的影响。他们发现生还者的骨髓情况异于常人。正常的造血细胞已经干瘪，骨髓怪诞得像烧焦、炸毁的战场，明显地衰竭了。那些人都患有贫血，需要输血治疗，而且输血需要频繁到每月一次。他们极易受到感染，白细胞数经常低于正常水平。

若是发生在恐怖事件较少的太平世界，这则新闻可能会在癌症医生中引发一场小小的骚动。因为尽管有明显的毒性，但这种化合物毕竟只以骨髓为目标，且只清除了某种特定群体的细胞，可以说这是一种具有特异亲和性的化合物！但在1919年的欧洲，到处都是恐怖事件，这一发现看似并不比其他事件更引人关注。克伦巴尔夫妇在一本二流医学期刊上发表了他们的论文，但很快湮灭在战争健忘症中。

战时的化学家回到他们的实验室，去设计新的化学物质以用于其他战场，而埃尔利希学术遗产的继承人，则继续四处去搜寻特异性化学物质。他们寻找可以除去人体内癌症的“神奇子弹”，而非让受害者半死不活、失明、起水疱和终身贫血的毒气弹。他们的梦幻子弹最终竟出现在剧毒的化学武

器中，这看起来像是一种对特异亲和性的曲解，残酷地扭曲了埃尔利希的梦想。

---

① 作者在此处用的是“Dyeing andDying”，有双关语的作用。两个词发音一致，拼写也极其相似，寓意二者之间的内在联系。——编者注

② 埃尔利希将化合物606命名为“撒尔佛散”（salvarsan），源自于原意“拯救”（salvation）。

毒化空气

如果这药完全无效怎么办？……

如果它是毒药怎么办？……

——《罗密欧与朱丽叶》（Romeo and Juliet）

“我们要在第一幕就制造毒害的气氛，让正派的人没有一个愿意看完这出戏。”

——詹姆斯·沃森（James Waston），1977年论化疗

每一种药都是伪装的毒，16世纪内科医生帕拉赛苏斯（Paracelsus）如是说。但是癌症的化学疗法在消灭癌细胞的痴迷中，却逆向应用了帕拉赛苏斯的逻辑：每一种毒可能都是化了妆的药。

1943年12月2日，也就是黄十字炸弹落在伊普尔25年多之后，一队纳粹德国空军飞机飞临驻扎在意大利南部巴里市外海港的美国舰队上空，投下了一连串炸弹。船只立即中弹起火。甚至连美国水兵都不知情的是，舰队中的约翰·哈维号（John Harvey）舰船上竟装载了70吨的芥子气以备不时之需。当哈维号爆炸时，船上的毒气也随之爆炸，相当于盟军自己轰炸了自己。

德军的突袭获得了出乎意料的成功，战果骇人。巴里周边的渔夫和居民开始抱怨空气中有刺鼻的烧焦大蒜味和山葵味。满身污秽、浸透油污的年轻美国水兵，被人在附近的海面打捞救起，他们浑身剧痛，肿胀的双眼紧紧闭合。救援人员给他们灌以茶水、用毛毯把他们紧紧包住。而这样做只会让毒气更进一步渗入他们的体内。在617名获救者中，有83名在第一周死亡。毒气迅速在巴里海港扩散，留下了一道毁灭的弧线。在接下来的几个月内，有近千男女死于并发症。

媒体称此次事件为“巴里事件”，同盟国在政治上备感尴尬。受伤的士兵和水手被迅速安置回美国，医疗检验员也秘密跟进，对死者进行尸体解剖。验尸报告揭示了克伦巴尔夫妇的早期发现。最初在爆炸中幸存的人，后来却死于伤病，他们血液里的白细胞几乎消失不见，骨髓也已烧焦、耗尽。很明显，这种毒气只以骨髓细胞为标靶，以一种奇特的方式模仿了埃尔利希的“治愈性化学物质”。

巴里事件加速了美军对战争毒气及其对士兵影响的研究。一个名为“化学

战争部”（Chemical Warfare Vnit）的保密单位得以成立，隐身在战时“科学研究与发展办公室”（Office of Scientific Research andDevelopment）里①，目的是为了研制军用毒气。全美各地的研究机构都接到了研制各种毒性化合物的合同，其中一份研究氮芥的合同签给了耶鲁大学的两名科学家，路易斯·古德曼（LouisGoodman）和阿尔弗雷德·吉尔曼（AlfredGilman）。

古德曼和吉尔曼对芥子气“起疱剂”的性质，如灼伤皮肤和黏膜的特性，并不感兴趣，反而是着迷于克伦巴尔效应（Krumbhaar effect）——这种毒气具有大量杀死白血细胞的能力。这种效应，或其弱化的类似效应，是否可以应用在像医院这样一个可控的环境中，用其微小、可控的剂量来对付恶性白细胞呢？

为了验证这一想法，吉尔曼和古德曼从动物实验着手。他们把芥子气通过静脉注射进兔子和老鼠的体内，结果令血液和骨髓中正常的白细胞几近消失，而且并未引起任何灼伤起疱的反应，实现了两个药理效应的分离。吉尔曼和古德曼备受鼓舞，转向人体实验，以淋巴癌——生于淋巴结的癌症，为治疗对象。1942年，他们说服胸腔外科医生古斯塔夫·林德斯科格（GustafLindskog），利用连续十剂量的芥子气静脉注射，来治疗一位48岁的身患淋巴瘤的纽约银器匠。这是一场孤注一掷的手术，但它成功了。与在老鼠体内取得的效果一样，药物在人体内产生了不可思议的缓解作用。肿胀的腺体不见了。临床医师将这种现象描述为癌症发生了怪异“软化”，仿佛盖伦在约两千年前所生动描述的“癌症的硬壳”融化了。

但是，接下来复发反应仍不可避免，软化的肿瘤又重新硬化，一如法伯那已经消失的白血病，再一次猛烈地复发了。古德曼和吉尔曼在战争年代必须保守秘密，不过最终在1946年发表了他们的成果，恰好就在法伯发表叶酸拮抗物论文的几个月前。



在纽约，耶鲁大学以南仅几百英里的伯勒斯·维尔康（BurroughsWellcome）实验室里，生物化学家乔治·希钦斯（GeorgeHitchings）也借助埃尔利希的方法，试图找到具有能够杀死癌细胞特殊能力的分子。受到耶拉·苏巴拉奥的叶酸拮抗物的启发，希钦斯一心想要合成诱饵分子，一旦与细胞结合就能将之杀灭。他最先锁定的目标是DNA和RNA（核糖核酸）的前体细胞。但学院派科学家对希钦斯的方法不以为然，戏称其为“钓鱼探险”。希钦斯的一位同事回忆道：“学术界的科学家对这类做法避犹不及。他们认为，没有足够的生物化学、生理学和药物学的基础知识，就尝试化学疗法未免草率。事实上，这一领域自埃尔利希之后已经有35年左右无人问津了。”

直到1944年，希钦斯的钓鱼探险连一条“化学鱼”都没有钓到。成堆的细菌培养基堆在他周围，好像一座破败的花园，仍旧没有新药物出现的征兆。几乎是凭着直觉，希钦斯雇用了一个名叫格特鲁德·伊莱昂（GertrudeElion）的年轻助手，她的未来似乎比希钦斯更加黯淡。格特鲁德·伊莱昂是立陶宛移民的后代，天生有着早熟的科学才智和渴求化学知识的求知欲。1941年，她读完了纽约大学的化学硕士学位。就读期间，伊莱昂白天教高中理科，晚上和周末进行试验以完成她的论文。尽管天赋甚高、能力十足、积极进取，但她仍旧无法找到一份科研实验室的工作。接连遭到拒绝让她心灰意冷，只得做一名超市货物监管员。当希钦斯找到特鲁迪（格特鲁德的昵称）·伊莱昂时，她正在纽约一家食品实验室检测腌菜的酸度和蛋黄酱的色泽。然而，伊莱昂很快就成为她那一代人中最具创新性的合成化学家之一（和未来的诺贝尔奖得主）。

从充满腌菜和蛋黄酱的生活中解脱出来，格特鲁德·伊莱昂一头扎进合成化学领域。像希钦斯一样，她从寻找可抑制DNA（从而限制细菌生长）的化学物质着手，又加入了自己的改良方法。伊莱昂没有从成堆的未知化学物质中随机筛选，而是专注地研究一类叫嘌呤的化合物。嘌呤是环状分子，因其中心的六个碳原子参与构建DNA而为人所知。她认为在六个碳原子中的每一个，加上不同的化学侧链，就能产生几十种新的嘌呤变体。

伊莱昂合成的新分子是种奇特“旋转木马”组合。其中一种分子2，6-二氨基嘌呤（2，6-diaminopurine）即使给动物进行微量施药，仍极具毒性。另一种分子则闻起来像是提纯过一千次的大蒜。许多分子要么不稳定，要么一点没用；还有一些分子既不稳定也没什么效用。但是在1951年，伊莱昂终于找到了一个叫作6-巯嘌呤（6-mercaptopurine或6-MP）的分子变体。

因为未能通过初步的动物毒性检测（这种药物对狗有种很奇怪的毒性），6-MP几近被人放弃。但是芥子气杀灭癌细胞的成功，鼓舞了早期的化疗师。1948年，身为陆军军官的科尼利厄斯·罗兹（Cornelius“Dusty”Rhoads）从化学战争部首长的职位离职退役，成为纪念医院（MemorialHospital）及其附属研究所的主管，由此确定了战场上的化学战与人体内化学战之间的联系。有毒化学物质的灭癌性质深深吸引了罗兹，他积极寻求建立纪念医院与希钦斯和伊莱昂位于伯勒斯·维尔康的实验室两者之间的合作。仅几个月，6-MP就通过了培养皿中的细胞测试，之后，被寄往医院用于人体测试。

不出所料，第一个目标便是当时备受学界关注的罕见肿瘤——急性淋巴细胞白血病。20世纪50年代早期，两位内科医学家约瑟·布亨纳（JosephBurchenal）和洛伊丝·玛丽·墨菲（Mary Lois Murphy）在纪念医院启动了一项临床试验，对患有急性淋巴细胞白血病的孩子使用6-MP。

6-MP产生的快速疗效震惊了布亨纳和墨菲。经常是治疗后几天之内，骨髓和血液中的白血病细胞就会减少、消失。但是，就像癌症在波士顿得到缓解的情形一样，这些疗效为时短暂，仅能维持数周，就会再度复发，令人失望。与叶酸拮抗物一样，治愈的希望一闪即逝。

---

① 化学战争部在战争时期以科学研究与发展办公室为驻地。

娱乐业的善举

在新英格兰，“吉米”这个名字家喻户晓……是邻家男孩的昵称。

——《吉米造的房子》（The House That "Jimmy" Built）

我踏上了一段长长的旅途，到过一个奇怪的国度，近距离地看见了死神。

——托马斯·沃尔夫（Thomas Wolfe）

在波士顿和纽约，尽管白血病的医治疗效甚微，效果飘忽不定，但仍然让法伯心驰神往。淋巴细胞白血病是癌症中最致命的一种，如果它可以被两种不同的化合物阻挠（即使只有一两个月），那么也许意味着还有更深层的原理有待揭示。说不定在化学世界隐藏着这样一系列的毒素，它们有着完美的设计，既可除去癌细胞，又不伤害正常细胞。不论每晚在病房中踱来踱去，抑或做笔记、查涂片直到深夜，这种想法在他脑海里始终挥之不去。或许他已经撞上了更惊人的发现而不自知——只凭借化学物质，就可以治愈癌症。

但是，他要怎样开启大门，发现这些不可思议的化学物质呢？他在波士顿的事业明显规模太小。如何创立一个更有力的平台，推进儿童白血病的治愈进程，然后再去整治那些逍遥法外的癌症？

科学家经常像历史学家一样，着迷地研究过去，因为极少有其他职业如此强烈地依赖前人的发现。每一个实验都是跟前一次实验的对话；每一个新理论，都是对旧理论的反驳。法伯也禁不住去研究已有的成果。最让他着迷的是“全国抵抗小儿麻痹症运动”这段历史。20世纪20年代，法伯作为哈佛的学生，亲眼目睹了小儿麻痹席卷全城，留下一波又一波肌体麻痹的孩子（小儿麻痹症又称脊髓灰质炎）。在小儿麻痹症急性阶段，病毒会使横隔膜麻痹，令人几乎不能呼吸。即使到了十年后的30年代中期，对于麻痹症的唯一可行的治疗方法，仍只有俗称“铁肺”的人工呼吸器。那时法伯是一名住院医师，当他在儿童病房寻房时，“铁肺”的呼吸声此起彼伏，孩子们经常需要连续几周埋身悬置在这些可怕的机器里。看到悬置在铁肺内的病人，就好像看到了小儿麻痹症研究陷入地域边缘的瘫痪状态。人们对这一病毒的性质或这一感染的生理学本质知之甚少，控制小儿麻痹症扩散的活动也缺乏宣传，往往被大众所忽视。

直到1937年，社会对小儿麻痹症研究的麻木才被富兰克林·罗斯福唤醒。而罗斯福正是这种流行疾病的受害者，腰部以下都已瘫痪。早在1927年，罗斯福在佐治亚州就启动了小儿麻痹症医院和研究中心，叫作温泉基金会

（Warm Springs Foundation）。起初，他的政治顾问试图让他的形象远离疾病，因为人们习惯认为，一个瘫痪的总统试图带领他的国家走出大萧条，这幅画面未免太糟糕。因此，罗斯福的公众形象经过精心策划后，只展现他腰部以上的形象。但是，1936年，罗斯福以惊人的选票优势连任总统，一个永不妥协的罗斯福重返初衷，启动了小儿麻痹症国家基金会项目，这是一个为促进小儿麻痹症研究和宣传而设的支持组织。

这个基金组织是美国历史上最大的针对某项疾病成立的联合会，推动了小儿麻痹症的研究热潮。在其启动的一年之内，演员埃迪·坎托（Eddie Cantor）为这个基金会发起了一场规模浩大、协调有序的全国性募捐活动——一人一毛钱运动（March of Dimes campaign），倡导每位公民都捐给罗斯福一毛钱，以支持小儿麻痹症的教育与研究。好莱坞名人、百老汇明星和电台主持人很快加入了这一浪潮，得到社会各界的积极响应。在几星期之内，白宫就收到26 800万次捐款，海报宣传到处可见。小儿麻痹症的研究不但得到了资金的支持，也引起了公众的注意。直到40年代后期，在这些活动所获资金的部分资助之下，约翰·恩德斯（John Enders）在实验室培养脊髓灰质炎病毒的工作几近成功。尔后，在恩德斯的工作基础上，萨宾（Sabin）和索尔克（Salk）推出了第一剂脊髓灰质炎疫苗。

法伯也幻想着能够为白血病，或通常的癌症，发起类似的运动。他想象着——以一个儿童癌症基金会来率先开展此项工作。但是，他需要一个盟友帮助他建立这项基金，最好是来自医院外的盟友。只是在医学圈外，他的朋友并不多。



事实上，法伯根本不必翘首远盼。1947年的5月初，当法伯还在进行氨基喋呤试验之时，由比尔·科斯特（Bill Koster）带领的一群来自新英格兰综艺俱乐部（Variety Club）的人，拜访了他的实验室。

“综艺俱乐部”成立于1927年，由一群费城娱乐界的制片人、导演、演员、艺人和影剧院的老板创立，它最初是效仿纽约和伦敦的各种盛宴俱乐部。但在1928年，仅成立一年后，这家俱乐部无意中接下了一项更积极的社会使命。这年冬天，正当费城在经济大萧条的深渊中摇摇欲坠，一位妇女把自己的孩子遗弃在谢里登广场影剧院门口的台阶上。孩子的身上夹了一张纸条，写着：

请照顾我的宝宝，她的名字叫作凯瑟琳娜（Catherine）。我的丈夫失业了，而我们还另有八个孩子要养，实在是养不起她了……她是在感恩节那天出生的。我经常听闻你们娱乐圈的善举。我向上帝祈祷你们会照顾好她。

这段有如电影一般的情节，以及向娱乐界祈求善举的诚肯哀求，给这家初具规模的俱乐部的会员留下了深刻印象。他们收养了这个孤儿，承担起她所有的抚育费用，并为她取名为凯瑟琳娜·佛拉尔提·谢里登（Catherine Variety Sheridan）——她中间的名字来自这家俱乐部的名称，后面的姓取自发现她的剧院名。

凯瑟琳娜的故事被报刊广泛报道，为俱乐部带来了大量的媒体曝光，远远超过了成员们的预期。俱乐部被媒体冠以博爱组织的形象出现在公众面前，索性将儿童福利纳为自己的宗旨。40年代晚期，由于战后电影创作的繁荣为俱乐部带来了大量财富，俱乐部也在各地成立了分会。凯瑟琳娜·谢里登的故事和照片在全美各个分会大肆张贴报道。谢里登也成了这家俱乐部的非正式“吉祥物”。

金钱的充裕与公众的关注，也带动了俱乐部寻求对其他儿童慈善项资助的热情。科斯特去拜访波士顿儿童医院，就是肩负着寻找这样的慈善项目的使命。在院方的陪同下，他参观了各知名医生的实验室和诊疗室。当他就医院捐赠的建议询问一位血液科主任时，这位主任一如既往地谨慎答道：“嗯，我需要一台新的显微镜。”

相比之下，科斯特来到法伯的办公室，看到的却是一位激昂、表达清晰、心怀远大愿景的科学家，犹如隐于斗室的弥赛亚。法伯并不想要一台显微镜，他提出了一项富有远见的计划，令科斯特着迷。法伯请求综艺俱乐部帮助他创立一项新的基金，用于建设大规模研究型医院，致力于儿童癌症的研究。

法伯和科斯特立刻行动起来。1948年初，为了推动和支持儿童癌症研究与宣传，他们成立了儿童癌症研究基金会（Children’s Cancer Research Fund）。3月，他们为募集资金组织了一场抽奖销售活动，募得45 456美元。这样的金额已经很了不起了，可称初战告捷，但与法伯和科斯特期望的数目还相去甚远。他们认为癌症研究还需要传递更有效的消息，需要一种策略，使其一举成为公众焦点。那年春天，科斯特回忆起谢里登的成功，突发奇想——要为法伯的研究基金找一个“吉祥物”，就像为癌症找一个“凯瑟琳·谢里登”。科斯特和法伯寻遍儿童病房和法伯的诊所，要找到一个能担当“宣传大使”的孩子，鼓动大众向基金会慷慨解囊。

然而，这次寻找的任务并非易事。法伯正用氨喋呤治疗孩子们，楼上病房里挤满了痛苦的病人，由于化疗导致的脱水恶心，孩子们几乎无法摆正他们的头和身体，更不要说去扮演一名在癌症治疗下仍然乐观的“吉祥物”，夸耀于公众面前。法伯和科斯特心急如焚地浏览了病人的名单后，总算找到一个健康状况尚可承担这项任务的孩子。这个小男孩名叫埃纳·古斯塔夫森（Einar Gustafson），身材瘦高、金发蓝眼、天真无邪。他没有得白血

病，但因肠内长有一种罕见的淋巴瘤，所以需要接受治疗。

古斯塔夫森来自缅因州的新瑞典市（New Sweden），祖父母是瑞典移民。他个性安静稳重，是个早熟男孩。他居住在一个马铃薯农场，就读的学校仅有一间校舍。1947年夏末，蓝莓季节刚过，他因腹痛如绞被送医救治。路易斯顿（Lewiston）的医生怀疑他得了盲肠炎，遂为他做了盲肠手术，但在术中却意外发现了淋巴瘤。这种疾病的存活率仅有不到1/10。想到化疗可能还有一点机会可以救治他，医生便将他送往波士顿寻求法伯的医治。

但是埃纳·古斯塔夫森这个名字太拗口了。法伯和科斯特灵光一闪，给他改名叫吉米（Jimmy）。



科斯特立刻开始为吉米做宣传。1948年5月22日，美国东北部一个温暖的星期六夜晚，加州广播节目“真心话大冒险”（Truth or Consequences）的主持人拉尔夫·爱德华兹（Ralph Edwards）中断了平常广播，连线到波士顿的电台广播。爱德华兹开始说道：“真心话大冒险节目的部分功能，就是要把传统的室内游戏带给无法亲自来到节目现场的人……今天我给你们介绍一个小家伙——吉米。”

“我们将不向大家透露吉米的姓，因为他就像全美其他成千上万在家和医院的男孩和女孩一样。吉米现在正饱受癌症的折磨。他是一个很棒的小家伙，虽然他不知道为什么自己不能和其他孩子一起外出，但是他非常喜欢棒球，密切关注他最喜爱的球队——波士顿勇士队（Boston Braves）的一举一动。现在，凭借广播的魔力，我们将横跨整个美国，来到全美伟大城市之一的马萨诸塞州波士顿，带你们直接到吉米的病床前；这里是美国最了不起的医院之一波士顿儿童医院。这里的医务工作者在癌症研究领域有非常杰出的成就。到目前为止，吉米还不能听到我们的声音……请连线吉米。”

接着，在一阵电波干扰声后，听众听到了吉米的声音。

吉米：嗨。

爱德华兹：你好，吉米！这是由拉尔夫·爱德华兹主持的“真心话大冒险”广播节目。我听说你喜欢棒球，是这样吗？

吉米：当然，这是我最喜欢的体育运动。

爱德华兹：你最喜欢的体育运动！那你认为哪支棒球队能够赢得今年的冠

军？

吉米：波士顿勇士队，我希望。

一段寒暄后，爱德华兹开始了他所承诺过的“室内游戏”。

爱德华兹：你见过菲尔·马西（Phil Masi，勇士队的球手）吗？

吉米：没见过。

菲尔·马西（走进来）：你好，吉米，我是菲尔·马西。

爱德华兹：什么？是谁？吉米。

吉米（喘气）：是菲尔·马西！

爱德华兹： 他在哪里呢？

吉米：在我病房里。

爱德华兹：哇，你知道吗？就在你的病房里，菲尔现身了。他是从伊利诺伊州的柏林市赶过来的。吉米，谁是队中最好的全垒打击球手呢？

吉米：杰夫·希思（Jeff Heath）。

（希思走进了病房）

爱德华兹：那又是谁，吉米？

吉米：杰夫……希思。

吉米惊愕地还没喘过气来，棒球队的球员带着T恤衫、签名棒球、比赛门票，以及棒球帽鱼贯而入：埃迪·斯坦奇（Eddie Stanky）、鲍伯·艾略特（Bob Elliott）、艾儿·托觉森（Earl Torgeson）、约翰尼·塞恩（Johnny Sain）、艾儿文·达克（Alvin Dark）、吉姆·罗素（Jim Russell）、汤米·福尔摩斯（Tommy Holmes）。同时，一架钢琴推了进来。勇士队的队员唱起歌来，吉米也随声附和，声音高亢、热烈，不过明显不在调上：

带我去看棒球比赛，

带我跟大伙儿在一起。

给我买点花生和爆米花，

我不在乎是否回得了家。

爱德华兹演播室里的人欢呼雀跃，有些人注意到最后一句歌词的酸楚异味，很多人几乎动容落泪。节目的最后，爱德华兹中断了同波士顿的长途连线，停顿了一会儿，他降低了说话的语调："朋友们，现在请听好，吉米听不到这里的现场，对吧？……我们不会用他的任何照片，不会公布他的全名，他也不会知道这些。让我们通过资助治疗儿童癌症的研究，让像吉米这样成千上万的罹患癌症的孩子能够快乐起来。因为只有通过研究儿童癌症，我们才能帮助成年人，并且在癌症初始阶段就遏制住它。"

"我们了解到，现在小吉米最想要的是一台电视机，用它不仅能够听到，而且还能看到球赛转播。今晚，请你和你的朋友们慷慨解囊，无论是25美分、几美元、还是几十美元，捐给吉米作为资助儿童癌症研究基金之用。只要捐献给这项伟大事业的总额超过20万美元，我们就将亲眼见证吉米拥有自己的电视机。"

爱德华兹的这段节目持续了八分钟。吉米讲了十二句话，唱了一首歌。"很棒"这个词被用了五次。其间，吉米的癌症极少被提及。它就像这间医院病房内的幽灵，潜伏在隐秘的背景里。公众的反应令人惊讶。当天晚上，甚至在勇士队离开吉米的病房之前，捐助者就已经在儿童医院的大厅外排起了长队。吉米的邮箱塞满了明信片和信函，其中一些信件的地址就简单地写着"马萨诸塞州，波士顿，吉米"；有些人寄来的信件中夹着钞票或是支票；孩子们寄来了25美分、10美分的零用钱；勇士队也做出了自己的贡献。到1948年5月底，滚滚而来的捐款已逾23.1万美元，超过了科斯特预定的20万美元的目标。数百只红白相间为吉米基金募捐的锡罐被挂放在棒球场地的四周。剧院里也传递着爱心锡罐，收集几美分或几十美分的零钱。在闷热的夏日夜晚，身着球衣的少年棒球联盟的队员们也带着锡罐挨家挨户募捐。新英格兰各处小城镇都举办了"吉米日"。许诺给吉米的电视机——一台装在木箱里的12英寸黑白电视机，也已送达，被安装在医院病床间的白色长凳上。

1948年，对于高速成长、高速消耗的医学研究界，能为吉米基金募集到23.1万美元，虽然令人感动，但仍是不大的一笔钱。在波士顿，这些钱只够建造一座新大楼的几个楼层，远不够建造一栋国家级的抗癌科研大厦。相比之下，1944年的曼哈顿计划（the Manhattan Project），每个月在橡树岭基地（Oak Ridge site）的消耗就高达1亿美元。1948年，美国人仅在可口可乐上的消费，就超过了1.26亿美元。

但是，用金钱衡量吉米运动的精神，就错失了它的意义所在。对法伯而言，吉米基金运动只是一次牛刀小试，是建立另外一种模式的摸索。法伯认识到，这场针对癌症的运动很像一场政治运动：它需要偶像、吉祥物、

形象和口号；它既需要广告策略，又需要科研方法。任何疾病，想要提升到政治上的显赫地位，就得进行推销，正像政治运动需要推销一样。一种疾病，要想实现在科学层面的转变，首先需要政治层面的转变。

如果叶酸拮抗物是法伯在肿瘤学上的第一个发现，那么这项“关键事实”便是他的第二个发现。这使他的事业发生了天翻地覆的转变，其程度远远超过了从病理学家到白血病医生的转变。这第二个转变——从临床医生转变为癌症研究的倡导者，也反映了癌症本身的转变：癌症从地下暗室浮现到公众的聚光灯下，改变了整个故事的轨迹。而这一转变，正是本书的核心所在。

吉米造的房子

从语源学上来说，“患者”就意味着“受罪的人”。最令人深深恐惧的，不是受罪本身，而是受屈辱的折磨。

——苏珊·桑塔格《疾病的隐喻》

西德尼·法伯的整个意图唯有“无望的病例”。

——《医学世界新闻》（Medical World News）1966年11月25日

曾经有一段时间，西德尼·法伯拿自己狭小的实验室开玩笑。他称之为“一名助理，一万只老鼠”。的确，他的整个医疗生涯可以用几个数字来描述。一间房——有药剂师的房间那么大，通通塞在一家医院的地下室中；一种药——氨基喋呤，有时候能够短暂地延长白血病患儿的生命，五个病人之中有一个病情缓解，最长的生命延续也超不过一年。

不过到了1951年年初，法伯的工作量呈现指数性的增长，远远超过了他的旧实验室的容量。他的门诊室挤满了家长和孩子，必须搬到医院以外位于宾尼大街和朗伍德大道拐角处的一栋宽敞的居民楼中。但即使这样，新的诊室仍然很快就超载了。儿童医院的住院病房也很快就填满了病人。许多儿科医生认为法伯是“入侵者”，所以在医院内部增加他的病房空间是不可能的。一位医院的义工回忆说：“大多数医生认为他为人自负，又不知变通。”在儿童医院，即使有空间能容纳病人的几具尸体，也没有空间来容纳他的“自我”。

被孤立的法伯气愤难抑，于是他重新投入到募款活动中。他需要一栋全新的大楼来容纳所有的患者，但未能鼓动医学院同意为儿童建造一栋新的癌症中心。气馁之余，他干脆自己努力建一所医院，就在医学院的对面。

受到早期集资成功的鼓舞，法伯制定了更庞大的募集研究经费的计划，依靠的是身后那些耀眼的好莱坞明星、政治大亨、体育明星和赚钱好手。1953年，勇士队从波士顿迁往密尔瓦基（Milwaukee），法伯和克斯特成功获得了波士顿红袜队的支持，使得“吉米基金”成为该队官方赞助的慈善事业。

不久，法伯找到另外一位明星来支持他——泰德·威廉姆斯（TedWilliams）。年轻的威廉姆斯刚刚从朝鲜战争中服役归来，是一名星光闪耀的棒球手。1953年8月，吉米基金会为威廉姆斯策划了一场“欢迎泰德回家”的餐会。这是一次大规模的募捐盛典，每一道菜100美元，共筹

集到15万美元。到了这一年的年底，威廉姆斯成为法伯诊室的常客，身后往往跟随着一队小报摄影记者，希望能够拍摄到伟大球员与癌症患儿在一起的照片。

“吉米基金”成为一个家喻户晓的名字，也成了每家每户的“事业”。斯塔特勒（Statler）酒店外面放置了一个巨型的白色储钱罐来吸收捐款，形状好像一只巨大的棒球。波士顿全城到处可见为儿童医院癌症研究基金竖起的广告板。在电影院外面，被称作“吉米罐罐”的红白相间的募款罐，如雨后春笋般涌现出来，不可胜数。各家机构的捐款飞涌而来，金额不等：国家癌症研究所捐助了10万美元，波士顿的一次豆餐聚会送来了5000美元，一个柠檬水摊子捐出了111美元，新罕布什尔州的一个儿童马戏团也送来了几美元。

到了1952年初夏，法伯的新大楼近乎完工，一座巨大的长方体建筑竖立在宾尼大街的一边，离朗伍德大道很近。这座大楼高耸修长，既实用又现代，这种风格使它“自觉地”与大理石柱面和滴水兽嘴装饰的周围医院区分开来。人们可以从细微处看到法伯那双执著的手的影子。经历了20世纪30年代经济大萧条的法伯，生性节俭。［列昂纳多·劳德（LeonardLauder）喜欢这样评价他这一代人：“你能把孩子从大萧条中带出来，但是你却不能把大萧条从孩子体内带出来”。］尽管如此，对吉米诊所，法伯还是舍得放手去做——在通向门厅宽大的水泥阶梯上，每个台阶只有1英寸高（约2.54厘米），孩子们可以轻易地攀上去。阶梯由蒸汽供暖，以对抗波士顿严酷的暴风雪。就在五年前的那个冬季，这样的暴风雪几乎终断了法伯的工作。

楼上干净整洁的候诊室里摆放着旋转木马和一箱箱玩具；一辆电动火车玩具在石头山峰中，沿着轨道突突前行；在假山的山面上，镶嵌着一台电视。1952年，《时代》杂志在一篇报道中说：“如果一个小女孩喜欢上一个布娃娃，她就可以拿走它；反正洋娃娃多得是。”图书馆里除了几百册书外，还装了三匹摇摆木马、两辆脚踏车。周边医院的走廊中通常悬挂的是已故教授的画像，鬼影幢幢；而这里的走廊却大不一样，法伯委托一位艺术家画上真人大小的童话人物——白雪公主、匹诺曹、小蟋蟀，在“癌症世界”里融入了“童话世界”。

这种喧闹与排场可能会让旁观者以为法伯几乎就要找到治愈白血病的方法，而这栋崭新的诊所就是他完成最后冲刺的跑道。但事实上，他的目标——治愈白血病，仍然遥不可及。他的波士顿医疗小组为抗白血病疗法增加了一种类固醇新药，把类固醇类和叶酸拮抗剂结合着使用。在这种积极的治疗方案下，患者的生命能够得以再延长几个月。但是，即使在最激烈的疗法之下，白血病细胞最终仍会产生抗药性，再次复发，而且来得更猛烈。在楼下明亮的房间中玩洋娃娃和玩具火车的孩子们，到头来不可避免

要被带回到楼上死气沉沉的病房，不是极度兴奋，就是昏迷不醒，最终都要饱受痛苦的折磨。

一位50年代初曾在法伯诊所接受过治疗的孩子的母亲写道："我对这所医院中所弥漫的欢乐气氛不断感到惊异，因为我发现所有我看到的孩子，几乎在几个月之内都会注定死掉。的确，仔细观察一下，就会发现父母们满腹狐疑的眼神特别明亮，那是流出的或未流出的泪水。我发现，有些孩子健壮的外表，是由于某种抗白血病药物所致的身体肿胀之故。有些孩子身上带着伤疤，有些则在身体的不同部位都有可怕的膨肿，还有缺少肢臂的孩子、剃了光头的孩子，他们看上去脸色苍白，显然是刚做过手术的结果；孩子们瘸拐着走路，或坐着轮椅，不断地咳嗽，精神憔悴。"

的确，一个人在这里观察得越仔细，所感受到的现实打击就越尖锐、越刺痛。在这座通风良好的新大楼里，法伯身边有几十位助手忙碌穿梭，但他仍不免被这种无法逃避、挥之不去的现实所困扰。他陷在了自己的候诊室中，仍然在苦苦寻找下一种药品，能够让他的孩子们再勉强多维持几个月的生命。他的病人们，曾走过奇妙的汽暖阶梯，来到他的办公室；曾在音乐木马上腾跃旋转；曾沉浸在童话世界的欢乐中……但到头来，他们都会无情地走向死亡，而夺去他们生命的仍然是与1947年同样的癌症。

但是对于法伯来说，生存期的延长却传递了一个相当不同的信息——他需要更进一步地拓展自己的成果，来发起对抗白血病的协同作战。他在1953年写道："同其他形式的癌症相比，急性白血病对近些年来开发出来的新的化学药物有更显著的反应。使用这些药品：生命得以延长，症状得以减缓；孩子们可以重新拥有快乐的生活，甚至重归正常生活；这段时间可以持续数周，甚至数月。"

法伯需要一种方式来激发和支持寻找更加强大的抗白血病药物的努力。他在另一封信中写道："我们正在尽可能快地向前推进。"但是，这对于他来说还不够快。他写道，在波士顿筹集的经费"已经缩减到令人不安的低水平"。他需要一个更强大的推动器，一个更大的平台，也许需要一个对癌症更大的愿景。他已经超越了"吉米造的房子"这一襁褓。

|第二部分|

或许，只有一个原罪——缺乏耐心。

因为缺乏耐心，我们被逐出了天堂；

因为缺乏耐心，我们再也不能回去。

——弗兰兹·卡夫卡（Franz Kafka）

今年就要死去的32.5万名癌症患者不能等了，也没有必要等，等待我们癌症治疗方面取得伟大的进展，等待我们为基础研究领域的所有问题找到全部答案……早在熟知疾病治疗原理的数年、数十年，甚至数百年前，人们就找到了治愈疾病的手段，这样的例子在医学史上比比皆是。

——西德尼·法伯

为什么我们不尝试在美国建国200周年的时候，征服癌症？那将是怎样一个令人振奋的节日！

——1969年10月，拉斯克派在《纽约时报》上刊登的广告词

他们组成了社团

这所有的一切，都证明了为什么在公共信托领域，很少有做研究的科学家能够坐到决策者的位置。他们所受的细节训练，导致了他们管中窥天、眼界狭隘，而科学的进步，需要拥有广博视野的人。

——迈克尔·希姆金（Michael Shimkin）

我注意到科学界的某类警告，说单独将癌症挑出来作为一项总统倡议的行动，会在某种程度上导致美国国家卫生所的最终解体。这种意见我不敢苟同……我们是在同一个阴险、冷酷的敌人作斗争。（我们）现在需要明确、果断的行动，而不是一天到晚地开委员会，没完没了地总结回顾，以及为现状进行令人厌烦的辩护。

——李斯特·希尔（Lister Hill）

1831年，法国贵族亚里克西斯·德·托克维尔（Alexis deTocqueville）游历美国，并为这个国家的公民集会结社的热情感到惊讶万分。托克维尔写道，“美国人不论年龄、不论家境、不论性情癖好，都会不停地组成社团……包罗万象——宗教的、道德的、严肃的、无用的、普通或者受限制的，庞大的或小型的。美国人组织成社团开办娱乐事业、创办神学院、修建旅馆、兴建教堂、传播书籍思想、把传教士送到地球另一边……如果他们想要谆谆地教导某些真理，或者鼓励人们效仿，明哲先贤，他们就组成社团”。

托克维尔的美国之行过去一百多年之后，法伯想要改变癌症的现况，他本能地抓住了托克维尔所察背后的真理——如果说，理想性的变革是由普通公民构成的社会所铸造出来的，那么法伯就需要这样一个“统一战线”来发起对癌症的全国性攻击。这一旅程的开始和结束，仅靠他一个人是无法完成的。他需要在自己身后寻找巨大的支持力量——需要一个在影响力、组织力和金钱上能远远超出吉米基金会的力量。真金白银，以及变革的实权，仍掌控在议会手中。但是一旦撬开这个巨大的财政金库，就意味着可有效利用来自公民、社会的巨大力量。法伯知道，这种规模的影响力，非他力所能及。

但是，他知道，有一个人拥有实现这个计划的能量、资源和热情——她是一位好战的纽约人，她曾经公开宣称自己的个人使命，就是要通过社团建设、游说和政治手段来改变美国人的健康状况。她不但富有，而且政治手腕灵活，拥有良好的社会关系，她能与洛克菲勒夫妇午餐，同杜鲁门夫妇

跳舞，和肯尼迪夫妇共进晚餐，对第一夫人伯德·约翰逊直呼其名。法伯从自己的朋友和波士顿的捐赠者那里听说过这位女士。早些年，法伯在华盛顿的政治场合中曾经遇到过她。她令人卸下心防的微笑与刻板蓬松的发型，无论是在华盛顿的政治圈里还是在纽约的社交圈里，都极其惹人注目。她的名字同样如雷贯耳。她就是玛丽·位达德·拉斯克（Mary WoodardLasker）。



玛丽·伍达德于1900年出生在威斯康星州的沃特镇（Watertown）。

她的父亲弗兰克·位达德（Frank Woodard）是一名成功的小镇银行家。母亲，莎拉·约翰逊（SaraJohnson）1880年从爱尔兰移民到美国，在芝加哥的卡尔森百货商店做售货员，并且凭借良好的职业技巧，迅速升职为该商店的高薪售货员之一。正如拉斯克在她后来的作品中写道的那样，推销是约翰逊“与生俱来的天赋”。约翰逊后来辞掉了她在百货商店的工作，转行为慈善事业和公共事业游说——不再卖衣服，而是推销理念。正如拉斯克所说，约翰逊这个女人能“卖掉……她想卖的任何东西”。

玛丽·拉斯克自己的销售经历始于20世纪20年代早期；当时，她从拉德克里夫学院（Radcliffe College）毕业，找到了她的第一份工作——将欧洲的绘画作品卖给纽约的一家画廊，以抽取佣金。这是一份竞争激烈的工作，需要灵活的交际手腕和精明的商业头脑。30年代中期，拉斯克离开画廊，创办了一家叫做“好莱坞样式”（HollywoodPatterns）的公司，把简单的成衣设计卖给连锁店。良好的直觉与绝佳的时机又一次让她大获成功。由于40年代越来越多的女性加入劳动力大军，为拉斯克批量生产的职业装开启了广阔的市场。拉斯克从经济大萧条时期和战后金融复苏中脱颖而出。到40年代后期，她已经成为一名在商界能呼风唤雨的女强人，俨然一颗冉冉升起的社交之星，在纽约的社交界熠熠生辉。

1939年，玛丽 ·伍达德邂逅了60岁的亚尔伯特·拉斯克（AlbertLasker）。他是芝加哥广告公司 ——罗德和托马斯公司（Lord andThomas）的总裁。和玛丽·伍达德一样，亚尔伯特·拉斯克也被业界公认为是一名天赋奇才。他为罗德和托马斯公司创立并完善了一套名为“纸上推销术”（salesmanship in print）的新型广告策略。拉斯克强调：一个成功的广告，不能仅仅靠音乐和图像的堆砌去吸引顾客购买商品；相反，一个杰出的广告文案，应该告诉消费者为什么购买这款产品。广告，仅仅是一个信息和购买理由的载体，若要公众去领会它的影响力，必须精化信息，回归到它最精华的基本形式。拉斯克的每一款广受关注的广告，比如新奇士橙、培梭丹特牙膏和好彩香烟，都突出了这一策略。广告是信息的润滑剂，将信息精化为基本图示，这一思想也给抗癌宣传带来了深刻而持久的

影响。

玛丽和亚尔伯特恋情轻松浪漫，经过旋风般的求爱，相遇仅仅15个月就结婚了。这是玛丽的第二次婚姻，也是亚尔伯特的第三次婚姻。玛丽·拉斯克当时40岁，富有、和蔼并且雄心勃勃，开始了自己在慈善事业的探索——沿着当年母亲的路径，从一个女商人转身为一个公众运动的活跃分子。

对于玛丽·拉斯克来说，这个探索很快就转向了对自己内心的追寻。童年和少女期的三个记忆时常令她魂牵梦绕。其中一个，就是她得了致命的细菌性痢疾或者是肺炎的回忆。她从昏睡中醒来，迷迷糊糊地听到家里的一个朋友对母亲说，她可能活不下来了："莎拉，我觉得你养不大她。"

另一个则是她陪母亲探视她在威斯康星沃特镇的家庭洗衣女工。这位女子刚做完乳腺癌手术，两只乳房都被切除了，正在恢复。拉斯克走进了一间昏暗的棚屋，里面有一张矮小的床，周围是七个孩子，这一惨淡和悲凉的景象让她感到心酸。把乳房切除来祛除癌症，让她困惑不解。"真的是切掉？"拉斯克探究地询问母亲。不过那名洗衣女工最终活了下来。拉斯克意识到，"癌症可能很残酷，但是不一定致命"。

第三段回忆，是她在十几岁上大学的时候。1918年全球爆发流行性感冒，这种致命的西班牙流感肆虐城乡，拉斯克也未能幸免，被隔离在病房治疗。不过，她最终幸存下来——但是那一年，这场流感杀死了60万美国人，在全世界有近5000万人因此丧命，成为史上最致命的流行病。

这些回忆有一个共同的线索：疾病对生命的毁灭近在咫尺，随时随地都在威胁人类，药物偶尔可以发挥药力，但其潜力仍未被人们发觉。拉斯克想象着打开束缚药物研究的桎梏，找到那种尚未被挖掘出的力量，与疾病对抗。1939年，就在她遇到亚尔伯特那年，她的生活再一次与疾病发生了碰撞：在威斯康星，她的母亲心脏病发作，接着中风，最终瘫痪并丧失了行动能力。拉斯克给美国医学会主席写信询问治疗的方法。然而医学界对于药物知识的匮乏以及对于医药潜力的不察，令她深感震惊，以至于愤怒："我认为这太荒谬了。别的病可以治愈……磺胺类药物也已经出现；维生素缺乏症引起的坏血病和糙皮病，也可以治愈。但是，我看不出你们有什么理由对中风束手无策，因为并非所有中风的人都会死……一定有什么能够影响它的因素。"

在经过了一段无效的治疗后，拉斯克的母亲于1940年在威斯康星去世。对于拉斯克来说，母亲的病逝点燃了她埋藏几十年的愤慨与怒火。由此，她也找到了自己的使命。在这之后，她告诉一位记者："我要对抗心脏病和癌症。就像我们对抗罪恶一样。"玛丽·拉斯克要消除疾病，就像牧师通过传播福音来消除罪孽一样。如果人们不相信对抗疾病的国家战略之重要

性，她会用尽一切方法，改变他们的观念。

第一个被她改变的人，就是她的丈夫——亚尔伯特·拉斯克，他理解了玛丽的决心，成为她的合作伙伴、顾问、战略家和同志。他告诉妻子："资金到处都有，我告诉你怎么去争取。"通过政治游说和史无前例的规模募资来改变美国医学研究现状这一主张，让玛丽感到振奋。和专业的科学家、职业运动员一样，拉斯克夫妇都是专业社交家，有丰富的人脉、出色的游说术，善于跟人打交道，说话让人舒服，且言之凿凿，令人信服；通过写信、办鸡尾酒会、与人谈判、巧妙地搬出社会名流彰显自己的身价，最后与人敲定合作，各种手段，运用自如。筹募资金特别是广交朋友，是他们与生俱来的本能；他们的社交网络四通八达，能够轻易直达私人捐赠者以及政府的心灵和钱袋。

玛丽·拉斯克解释道："如果一支牙膏……也值得每年花两三百万美元来做广告的话，那么对在美国及世界其他地方让人致残的疾病的研究，就值得人们花上亿美元。"正如《商业周刊》（Business Week）曾经报道的那样，仅仅几年，她便成为"医学研究的神仙教母"。



某个早晨，这位"神仙教母"像旋风一般，突然闯进了世界癌症研究领域。1943年4月，玛丽·拉斯克造访了时任美国控癌协会（ASCC）会长的克拉伦斯·库克·里多（Clarence Cook Little）医生在纽约的办公室。拉斯克希望了解这位医生所负责的机构在推动癌症研究方面的进展，以及她的基金会能帮些什么忙。

然而这次拜访却给拉斯克的热情浇了一盆冷水。这个由医生和科学家组成的专业协会，是一个自满、僵化、行将就木的曼哈顿社交俱乐部。社团每年的财政预算大约只有25万美金，而花在研究项目上的经费更是少之又少。社团资金的筹募，外包给了一个叫"妇女野战军"的组织，而这个组织的志愿者，却无人列入控癌协会董事会名单。对于早已习惯大规模广告轰炸，以及凭借"纸上推销术"吸引媒体关注的拉斯克来说，该协会的工作看起来自由随意、平庸无效，并且毫不专业。拉斯克尖锐地批评道："这里的医生根本管理不了巨额的资金使用。实际上，他们总是在商业上斤斤计较……在专业领域也眼界狭窄。"很明显，那些人对癌症缺乏一种系统的憧憬。最后，她只是向ASCC捐赠了5000美元，并且允诺她还会再来。

拉斯克不得不开始独立运作此项事业。她的当务之急是要把癌症变成一个公众话题。她避开了大型报社和主流杂志，选择了一家媒体出版商——《读者文摘》，她知道这家媒体最能触动美国人的灵魂。1943年10月，拉斯克说服一位在《读者文摘》工作的朋友，发表关于发现和检测癌症的

一系列文章。在几周内，这些文章就引发了巨大的轰动，明信片、电报和手写便笺潮水般向杂志编辑部涌来，这些来信往往都附带少量的零用钱、真人故事以及照片。一位为失去母亲而悲伤的士兵寄来了捐款：“我的母亲在几年前死于癌症……虽然我们正置身于太平洋战争的散兵坑中，但是我们愿意贡献自己的力量。”一名女学生的祖父死于癌症，她在信中附上了1美元。接下来的几个月，《读者文摘》共收到上千封来信，以及总共30万美元的善款——超过了美国抗癌协会全年的预算。

拉斯克被这样的社会反响所鼓舞，她开始着手彻底整顿美国抗癌协会的运作，打算更进一步重振该协会抗击癌症的力量。1949年，一位朋友写信给她：“鉴于国家对这些事实和人民健康的忽视，我们应该实行双管齐下的策略：建立一个由专业人士和外界人员共同参与的长期计划……以及组成一个短期压力团队。”亚尔伯特·拉斯克加入美国抗癌协会的董事会，聘请了一位名叫爱默生·福特（Emerson Foote）的广告经理加入协会，来使这个组织合理化。福特和拉斯克一样，一开始就被这个协会糟糕的工作方式震惊了。他立刻拟定了行动草案：他要把这个行将就木的社交俱乐部，变成一个组织严密的游说团队。实施这一方案，需要一些实干家——包括商人、制片人、广告人、制药公司主管以及律师，这些人都来自于拉斯克夫妇广泛的社交网络，而不是生物学家、流行病学家、药物研究者或医生。直到1945年，美国抗癌协会管理委员会中的非医学成员数量显著增加，超过了原有成员的数量。这个被人称为“外行团队”的组织改名为“美国癌症协会”（American CancerSociety），简称ACS。

这个社团的基调也发生了微妙但仍可察觉的变化。在里多领导的时候，美国抗癌协会曾花费大量的精力，编写关于执业医生治疗癌症标准的记录，其琐碎程度令人不忍卒读（由于提供的治疗方案很少，这些记录并不是特别实用）。而在拉斯克夫妇的管理下，该协会的任务很自然地转向了广告和筹款。仅仅在一年之内，它共印制900万份教育材料，5万张海报，150万套窗户贴纸，16.5万个投币盒，1.2万份宣传广告以及3000个橱窗展示。被拉斯克不留情面地形容为“女士园艺俱乐部”的妇女野战军也逐渐淡出，取而代之的是一个充满活力、运作自如的筹款机构。捐款数额简直冲破了屋顶：1944年，协会筹款83.2万美元，1945年筹款429.2万美元，1947年筹款1 204.5万美元。

金钱，以及公众认可度的转变，必然带来原有成员和新成员之间的矛盾冲突。美国抗癌协会会长克拉伦斯·里多曾一度欢迎拉斯克加入团队，现在却发现自己越来越被“外行人团队”所排斥。他抱怨这些游说者和筹款者“目的不纯、麻烦且野心勃勃”。但是为时已晚。在1945年社团的年会中，经过与“外行们”的一番艰苦决战之后，他被迫辞职隐退。

随着里多的辞职以及董事会的更迭，福特和拉斯克更加势不可挡。为了适

应这次接管，社团的章程体制都被重写，这一进程快得几乎像报复（里多）一样，再一次强调了它游说和筹款的行动。标准公司（StandardCorporation）的总裁（同时也是“外行团队”中的一位首要交涉者）吉姆·亚当斯（Jim Adams）为协会草拟了新的规则，对于一个科学团体来说，这一新规则恐怕非同寻常——“委员会不应该容纳四名以上专业人士和科学家，首席执行官应该是非科学人士。”

在这两句话中，亚当斯简述了美国癌症协会发生的非凡改变。这个社团当时是一颗高风险的重磅炸弹，由一帮“外行”积极分子带头筹款，为医学运动展开宣传。拉斯克是这个集团的中心，它的核心动力、它的“女王蜂”。这些积极分子被媒体称为“拉斯克派”。这是一个令他们骄傲并欣然接受的名字。



短短五年，玛丽·拉斯克就使癌症社团起死回生。她的“短期压力团队”则开足了马力。拉斯克派如今有了更长远的目标：国会。如果他们能得到联邦政府对抗癌斗争的支持，那么他们的战役规模和领域都会以几何级数增加。

乳腺癌患者和抗癌活动家，罗斯·库什那曾满怀敬意地写信给玛丽·拉斯克：“您可能是第一位注意到，为了维持在实验室和医院的战斗，抗癌战争必须首先在国会的支持下进行的人。”但是拉斯克灵敏地抓住了一个更加重要的事实：这场战役在被推送到国会之前，必须首先在实验室打响。不过，她还需要一位来自科学界的盟友，发起一场募集科研经费的战斗。在众多广告商和游说者之外，“抗癌战争”还需要一名来自科学界的人鼎力相助，一名真正的医生。这个人，既要理解拉斯克派优先考虑政治的本能，又要坚定不移地支持他们，还要拥有无懈可击的科学权威。最理想的是，他/她能专注于癌症研究，但又愿意从这种专注中站出来，在一个更大的、全国性的舞台上奋斗。这个角色的人选，恐怕也是唯一的人选，非西德尼·法伯莫属。

事实上，他们两人的需求珠联璧合：法伯急切地需要一名政治游说者，正如拉斯克派急需一名科学战略家一样。就像是两队旅者的相逢，每一队都带着另一方需要的半张地图。



20世纪40年代晚期，法伯曾在华盛顿与玛丽·拉斯克有过一面之缘；这之前，法伯刚刚凭借叶酸拮抗物的研究，在国内名声大噪。1948年冬天，就在法伯关于叶酸拮抗物的论文发表之后没几个月，美国国家癌症研究所所

长约翰·赫勒（JohnHeller）写信给拉斯克，向她介绍化学疗法的理念，和提出这一理念的波士顿医生。化学疗法是一种能彻底治疗癌症的化学方法，正如纪念医院的肿瘤学家达斯提·罗兹（Dusty Rhoads）形容的那样，是“癌症治疗领域的青霉素”。这一理念深深地吸引了拉斯克。到50年代早期，她经常写信给法伯询问这些药物。法伯的回复洋洋洒洒，详细解释了自己在波士顿所取得的进展。他把这些信件称为“科学论文”。

对于法伯来说，与拉斯克交往有一种纯洁、清亮的特质，亦即他所谓的“净化”。法伯把科学知识传授给她，但更重要的是，法伯把自己科学和政治上的雄心也传递给了她，他发现这种雄心很容易在她的眼中得到反馈，甚至放大。到了50年代中期，他们信中所涉及的范围更为广泛：法伯和拉斯克坦然讨论起他们能否进行一次彻底的、彼此协调的对癌攻击。法伯写道：“一个有组织的模式正在快速形成，比我所期待的要快得多。”他谈到他曾访问过华盛顿，想把国家癌症研究所改组为一支更加强大、更具指导性的抗癌力量。

一位医生曾这样形容拉斯克：她已经成为“国会山的常客”。她顶着一头用发胶打理过的头发，身着招牌式灰色正装，戴着珍珠项链，穿梭于与卫生保健相关的每个委员会和专题小组之间。同样，法伯现在也成了“常客”，穿着干净笔挺的深色西装，学究式的眼镜总是抵在鼻子的上梁，一副酷似国会议员的内科医生加科学家的形象。据一位观察者回忆说，他对医学拥有一种“福音传道士的活力”。“好像在他手中放一把铃鼓”，他就会立刻“开始工作”。

拉斯克在法伯福音传道者的铃鼓声中，又加入了自己热情的鼓点。她慷慨激昂、自信满满地诉说、书写着她的事业，以引述他人的言论及问题来强调自己的观点。回到纽约后，她雇用了一群助理专门从大量报纸和杂志中剪辑整理关于癌症的文章，哪怕是过时的文章。她不但会通读这些文章，还会在页边一丝不苟地对自己有疑问的地方用小字进行标注，然后每周把这些分发给其他的“拉斯克派人士”。

法伯在给拉斯克的信中亲切地写道：“我给你写了很多次信，字里行间充满了我日益喜欢的技巧——心灵感应。但是这些信从来没有寄出去过。”从相识发展为熟知，再从熟知发展为友谊，法伯与拉斯克建立起一种协作伙伴关系，一直延续了几十年。20世纪50年代，法伯开始把他们的抗癌战役描述为“十字军东征”。这个词具有深刻的象征意义。对于西德尼·法伯，还有玛丽·拉斯克来说，这场抗癌战役的的确确变成了一场“十字军东征”，一场张扬狂热与科学的战斗，唯有这个宗教上的比喻才能领会它的实质。好像他们偶然发现了一个不可动摇、坚定不移的“治愈癌症的前景”，为此他们会不惜一切代价，去推动一个甚至不很情愿的国家向这个前景走下去。

这些临床疗法的新朋友

一个人的死亡，就像一大强国的衰落，

本有勇猛的军队、领袖和先知，

本有富有的港口和巡航四海的船只。

但如今它再不会解救任何被包围的城池，

不再与人歃血为盟。

——切斯瓦夫·米沃什（Czeslaw Milosz）《堕落》（The Fall）

我最近开始注意到科学以外的事件，如玛丽·拉斯克的鸡尾酒派对或西德尼·法伯的吉米基金会，都同科学政策的制定有关。

——罗伯特·莫里森（Robert Morison）

1951年，恰值法伯和拉斯克正在以热烈的“心灵感应”方式交流抗癌战役之际，另一件事情的发生彻底改变了他们的基调和任务的紧迫性——亚尔伯特·拉斯克被诊断出结肠癌。虽然纽约的外科医生试图切除这个肿瘤，但是癌细胞已经扩散到结肠周围的淋巴结，外科手术的方式很难奏效。到了1952年2月，被这一诊断结果震惊得麻木的亚尔伯特住进了医院，等待死亡的降临。

这一颇有讽刺性的变化并未让“拉斯克派”退缩。 40年代末，他们在唤起社会对癌症关注的广告中指出：全美每四个人里就有一个人死于癌症。亚尔伯特现在就成了这“四人中的一个”，被他之前想要征服的疾病击倒。他的一位芝加哥友人（极其保守地）写道：“对于一个竭尽全力在这个领域奋斗的人来说，他自己竟也遭受了同样的折磨，似乎有点不公平。”

在玛丽·拉斯克大量的资料中，包括几乎满满八百箱的回忆录、信件、笔记和采访文稿，几乎没有留下什么她对于这个可怕悲剧感受的记录。尽管专注于对抗疾病的事业，但她对于所面临的这一具体的疾病，对于死亡的残酷，却表现出特别的沉默。其中偶尔会流露出她内心的感受和悲痛：她探视纽约的哈克尼斯治疗中心（Harkness Pavilion），看着亚尔伯特恶化并陷入昏迷时的辛酸；她致信包括法伯在内许多肿瘤医师，询问还有没有药能做最后一搏。在亚尔伯特去世前的一个月，这些信的口气狂躁而迫切。亚尔伯特的癌细胞转移到了肝脏，她谨慎而又不懈地寻求任何可能的治疗

方法，无论多么异想天开，只要能让他的病情不再恶化就好。但在大多数时候，她只是保持沉默——让人感到无法捉摸、难以理解和不可思议的孤独。玛丽·拉斯克选择一个人默默地承受所有的悲伤。

1952年5月30日早8点，亚尔伯特·拉斯克去世。在纽约拉斯克的居住地，家人举行了一场小型的私人葬礼。《时代》周刊为他刊发了讣告："他不仅是一名慈善家，因为他不但贡献了他的物质财富，还贡献了他的经验、才干和力量。"

丈夫去世后，玛丽·拉斯克逐渐回归了公众生活。她回到之前那种募捐、舞会和争取资助金的生活，社交日程排得满满的。她参加各种医学基金会的舞会，为哈里·杜鲁门举行欢送派对，为关节炎治疗募捐。她似乎镇定自若，热情而富有朝气，像流星般闪耀着划过纽约上空稀薄的大气。

但是这个1953年强势回归纽约社会的人，从根本上迥异于一年前离开的那个女人，仿佛凤凰涅槃。在亚尔伯特去世的阴影下，玛丽·拉斯克的抗癌运动更加急迫、坚决。她不再求索"宣传"一场抗癌的十字军东征大战略；她要寻求的是一个能"付诸实现"的战略。正如她的朋友，议员李斯特·希尔所说："我们是在与一个阴险狡诈、残酷无情的敌人作斗争。"——而这场大规模战役需要持之以恒、毫不畏缩的献身与投入。权宜之谋不能只是启发科学，更要侵入科学领域。为了抗击癌症，拉斯克派想要彻底改组癌症机构，重新打造国家癌症研究所，摆脱官僚、大举筹资、紧密监督——把它改造为一个目标导向的机构，能坚定地向着寻找癌症治愈手段这一方向前进。玛丽·拉斯克相信，过去的国家抗癌运动太过拼凑、力量分散、过于抽象。为了使它重现活力，需要继承亚尔伯特·拉斯克的无形遗产——仿效盛行于商业与广告业界的战略：明确目标导向，直捣黄龙。

法伯的人生也遭遇了癌症。实际上，他早有预感，已经有十年了。20世纪40年代晚期，他的肠道莫名其妙地慢性发炎，很有可能是溃疡性结肠炎，这是一种使人衰弱不堪的癌前疾病，会导致结肠和胆管的癌变。50年代中期（具体日期不明），法伯在波士顿的奥本山医院通过手术切除了发炎的结肠。或许他选择查尔斯河对面这家小型私人医院，是不想让朗伍德校区（哈佛医学院）的同事和朋友们知道自己的病情和手术；也有可能是手术过程中发现它已不仅仅是"癌前病变"了。因为几年后，玛丽·拉斯克在未挑明法伯癌症性质的情况下，把他描述为"癌症的幸存者"。法伯自视甚高，谨言慎行，不愿把自己的抗癌经历与全国性的抗癌战争混为一谈，并且态度鲜明地拒绝公开讨论他的病情。（他的儿子托马斯·法伯不愿谈论此事，他说："我既不会承认也不会否认。"不过他承认父亲"在最后几年一直生活在疾病的阴影里"——"我尊敬这种模棱两可的答案"。）这次结肠手术唯一留下来的问题就是结肠造瘘袋。法伯在医院查房时，会巧妙地把它藏在他白色翻领衬衫和有四颗纽扣的西服下面。

尽管法伯小心谨慎，但与癌症的感同身受还是从根本上改变了他抗癌活动的基调和紧迫性。和拉斯克一样，癌症对他来说再也不是一种抽象概念，而是急速压向头顶的阴云。他写道："对我们来说，为了在癌症治疗方面取得伟大的进展，为基础研究领域的所有问题找到全部答案，是没有必要的……早在熟知疾病治疗原理的数年、数十年，甚至数百年前，人们就找到了治愈疾病的手段，这样的例子在医学史上比比皆是。"

法伯强调："这一年将会死于癌症的病人无法等待。"他和玛丽·拉斯克同样不能等待。



玛丽·拉斯克知道，这项尝试所需要的赌注是巨大的：拉斯克派提出的对癌策略与20世纪50年代生物医学研究的主流背道而驰。这一主流模式的倡导者是一位个子高高、身材消瘦的工程师，名叫范内瓦·布什（Vannevar Bush）。他在麻省理工学院接受过培训，曾任科学研究与发展局主管。该部门成立于1941年，主要任务在于把美国的科学精英引入到新型军事科技的研发中。这在战争年代发挥了关键性作用。为了实现这一目的，该部门曾招募从事基础研究的科学家加入"计划性研究"（promatic）项目。对基础问题展开宽泛且开放式探索的研究，是和平年代的"奢侈品"。但战争要求的是一些更加紧迫并且目标明确的东西——制造新武器，发明新技术，协助战场上的士兵。这是一场越来越体现军事科技的战斗，正如报纸上所形容的，是一场"奇才的战争"，需要由"科学奇才"构成的骨干力量帮助美国赢得胜利。

"奇才们"施展了令人震惊的技术魔法。物理学家创造了声呐、雷达、射线感应炸弹和水陆两栖坦克；化学家制造出了杀伤力大、具有致命性的化学武器，包括臭名昭著的毒气战制剂；生物学家则致力于研究高海拔生存效应和海水摄食。就连数学家这样与最晦涩难懂的科学为伍的精英，都被派去破译军事密码了。

在这些研究中，原子弹无可争辩地成为其中最为耀眼的成果。它是科学研究与发展局主导的 "曼哈顿计划"的产物。1945年8月7日，广岛原子弹爆炸之后的次日清晨，《纽约时报》大篇幅报道了这项计划的卓越成就："曾反对效仿工业实验室的方式组织、计划和指导研究的大学教授们……现在该好好想一想了。一项最重要的研究，恰恰是通过采用工业化实验室的方法而为军队实践的。其结果是三年之内，一项发明横空出世。如果我们只依靠那些妄自尊大的科学家单打独斗的话，恐怕要花上半个世纪……提出一个问题，并解决这个问题，凭借的是团队合作、规划设计、有效管理，而非仅靠满足好奇心的欲望。"

这篇社论语调高昂，一下子捕获了当时弥漫于全美的科学情愫。“曼哈顿计划”颠覆了科学探索的主导模式。《时代》周刊不无讽刺地写道，炸弹不是由那些穿着粗花呢制外衣、妄自尊大的大学教授，靠摸索晦涩难懂的真理（受“仅仅为了满足好奇心的欲望”驱使）设计出来的；而是由一个执行明确目标任务的“科学家特攻队”完成的。在这一项目的影响下，新的科学管理模式应运而生，形成了一套由具体任务、固定期限和明确目标驱动的科学研究体系。用一位科学家的话说，就是 “正面攻击”的科学。这种模式在战争期间创造了引人注目的科技繁荣。

但范内瓦·布什却不为所动。1945年，他发表了一篇深深影响杜鲁门总统的报告，名为《科学，永无止境的前沿》（Science the Endless Frontier）。在报告中，他提出了和自己战时研究模式完全相对的科学研究观点，他写道：“基础研究，在研究时不考虑实际结果，其研究结果是普遍性知识，以及对于自然及其法则的理解。这种普遍性知识提供了能解决很多重要实际问题的方法，尽管它可能无法为其中任何一个具体问题提供完整、明确的答案……”

“基础研究带来了新知识，提供了科学的‘资本’。它创造了使实际应用项目得以立足的‘科学基金’……基础研究是科技发展的领跑者。19世纪，建立在大量欧洲科学家基础研究之上的“美式机械创造力”，极大地推动了科技的进步。但现在时过境迁，如果一个国家只能依靠别国来更新基础科学知识，那么它会在工业化进程中丧失先机，在世界贸易中失去竞争力。”

布什主张：方向明确、目标清晰的“计划性”科学虽然在战争年代红极一时，但并不代表美国科学未来的可持续模式。布什认为，即使是广受赞扬的“曼哈顿计划”，也得益于基础研究的成果。的确，原子弹是“美式机械创造力”的产物。但是这种“美式机械创造力”是立足于对原子特点及所蕴含能量的基础科学发现之上的。显然，这些基础研究并没有以制造任何与原子弹有关的东西为目标。虽然原子弹诞生于洛斯·阿拉莫斯实验室，但从知性的角度来讲，它深深根植于战前欧洲物理和化学的研究。这个战时美国科学界标志性的国货，从根本上说，是一件舶来品。

布什由这一切所得到的教训是：目标导向的策略在战时卓有成效，但在和平时期却鲜见其功。 “正面攻击”在战地上有用，但在战后，科学不能由命令主导。所以，布什努力推进另一种完全相反的科学发展模式，提倡赋予学者对自己的研究拥有完全的自主权，并优先开展开放式研究。

这项计划对美国政府产生了深远、持久的影响。1950年成立的国家科学基金会（NSF）就是明确为鼓励科学自主而建立的。正如一位历史学家所述，它适时转变成了一个真正的“（布什式的）协调政府资金与科学独立的伟大设计”。这种新的科学研究文化——“长期、基础的科学研究，而不

是单纯地针对疾病治疗和预防”——很快在国家科学基金会以及后来的国家卫生研究院中生根发芽。

对于拉斯克派人而言，这一矛盾让人深思。他们认为，抗癌斗争恰恰需要那种在洛斯·阿拉莫斯实验室行之有效的专注与纯粹的奉献精神。第二次世界大战明显地给医学研究负载了过多的新问题和新的解决方法；它推动了新的复苏技术的开发、对血液和冷冻血浆的研究、肾上腺皮质醇对休克、大脑及心脏血流作用的研究等。正如美国医学研究委员会主席，A·N·理查德（A. N.Richards）所言，在医学史上，从未有过“医学、科学工作者这么协调地合作”。

这种志同道合的感觉，激励了拉斯克派人士：他们需要一个抗癌的“曼哈顿计划”。他们逐渐意识到不再需要等待癌症基本问题的解决就可以发动对癌症的全面进攻。就像法伯当年没有氨基喋呤在普通细胞中作用的知识，更不明白它在癌细胞中的效果，就已经进行了早期的白血病试验。20世纪20年代，英国数学家奥利弗·海维塞德（Oliver Heaviside）曾以玩笑的口吻写了一个故事，描写一位科学家在餐桌上沉思：“我是否应该因为不了解消化系统而拒绝吃饭呢？”对于海维塞德的这个问题，法伯可以加上自己的问题：我该因为尚未解决基本的细胞机理问题，就拒绝抗击癌症吗？

对于这种困惑，其他科学家也深有同感。为人坦率的费城病理学家斯坦利·黎曼（Stanley Reimann）写道：“癌症工作者必须明白他们全力以赴地工作不仅是因为工作‘有趣’，而是为了帮助解决癌症问题。”布什倡导的开放式、因好奇心驱使的研究——“有趣的”科学——已经僵化为教条。要对癌宣战，就必须推翻这种教条。

首先，也是最具深远意义的一步，就是组建一个专注于研发抗癌药物的团队。1954年，在拉斯克派进行了一番热烈的政治游说之后，参议院授权国家癌症研究所以更加明确的方向和目标设立一个研究化疗药物的项目。到1955年，初见成果，名为癌症化学疗法国民服务中心（CCNSC）的机构已经全力投入运作。在1954年至1964年间，这家机构测试了82 700种合成化学试剂、115 000种发酵产品和17 200种植物衍生物，每年对约100万只小鼠开展各种化学试验，以寻找一种理想的药物。

法伯虽感欣喜但依然缺乏耐心。1955年，他在给拉斯克的信中写道：“这种热情……这些化疗的新朋友……的热情是令人振作的，并且似乎是建立在真挚的基础上的。”“不过，看起来仍然慢如龟步。看着越来越多的人加入这个乐享‘发现新大陆’的项目，有时感觉很无趣”。



与此同时，法伯开始加速进行在波士顿的药物研究工作。20世纪40年代，土壤微生物学家塞尔曼·瓦克斯曼（Selman Waksman）对土壤微生物世界进行了系统的研究，并提纯了一系列不同种类的抗生素。（正如青霉菌株能产生青霉素一样，细菌也能产生抗生素，与其他微生物进行“化学战”。）在一种叫作 “放线菌”的杆状微生物中，就有这样一种抗生素。瓦克斯曼称其为“放线菌素D”。放线菌素D是一种巨大的分子，形状像古希腊雕像，上面有一个小的无头 “躯干”和两个展开的翅膀。瓦克斯曼发现它能与DNA结合并破坏DNA。它拥有杀死细菌细胞的能力。但不幸的是，它同样也能杀死人体细胞，这就限制了它作为抗菌剂的用途。

但一种细胞毒素总是能激起肿瘤学家的兴奋感。1954年夏天，法伯说服瓦克斯曼寄了很多抗生素给他，其中就包括放线菌素D，他想用这些药在小鼠肿瘤上作一系列测试，以便把它们改用作抗肿瘤试剂。法伯发现，放线菌素D对小鼠有显著效果。仅仅少量的放线菌素D就能使许多鼠类癌症消失，包括白血病、淋巴瘤以及乳腺癌。法伯满怀期待地写道：“我们或许还不能称之为‘治愈之药’，但也很难把它们归为别的什么。”

1955年，受到“治愈”动物效果的激励，他开始进行一系列实验以评估药物在人体内的效果。然而，放线菌素D对于儿童白血病没有效果。法伯并不灰心，他对275名癌症患儿用药。患儿的病症中包括淋巴瘤、肾瘤、肌肉瘤以及神经细胞瘤等各种癌症。这种实验对药剂师来说如同一场噩梦。放线菌素D具有很强的毒性，必须在盐水中充分稀释；即使只有微量渗出血管，周遭的皮肤都会变黑坏死。儿童的血管较细，药物在他们体内往往由静脉流入头皮。

在这些早期试验中，有一种癌症产生了反应，就是维尔姆斯氏瘤（Wilms tumor）。这是一种少见的肾癌。多见于幼儿，其治疗方法是通过外科手术切除感染的肾脏，术后再对感染的肾脏床进行X射线放射治疗。但用局部疗法不能治愈所有的维尔姆斯氏瘤。在部分病例中，在发现病症时，肿瘤就已经转移了，通常是转移到肺。这时，再要治愈维尔姆斯氏瘤就很难，往往要连续用X射线轰击并搭配各种药物，但效果很难持久。

法伯发现，通过静脉注射放线菌素D，能有力地抑制这些肿瘤向肺转移，通常能产生持续数月的症状缓解。在好奇心的驱使下，他进行了深入的研究。如果X射线和抗生素都能独自对抗维尔姆斯氏瘤的转移的话，那么把这两者结合运用，效果会怎样呢？1958年，他请朱利奥·德·安吉奥（Giulio D’Angio）和奥德里·埃文斯（Audrey Evans）这一对年轻的放射线研究夫妇和一位叫唐纳德·平克尔（Donald Pinkel）的肿瘤学家加入到这一研究项目中。几个月内，这个小组确定X射线和放线菌素D有显著的协同作用，彼此成倍地增加了对方的毒性效果。这种结合疗法对患有转移性癌症的儿童迅速取得了疗效。德·安吉奥回忆：“在大约三周内，之前由维尔姆斯氏

瘤转移到肺部的肿瘤被完全清除了。想想一个人首次能理直气壮、充满信心地说‘我们治好了他’，多么令人兴奋！”

这些发现所产生的热情很具有传染性。尽管X射线和化疗的结合并不总能产生长期效果，但维尔姆斯氏瘤是第一个对化学疗法产生反应的、传染性的固体肿瘤。法伯实现了他梦寐以求的愿望，取得了由治疗液态癌症到固态癌症的飞跃。



到20世纪50年代晚期，法伯充满了强烈的乐观心态。然而在20世纪50年代中期，到吉米基金会造访的人可能目睹了一种与之有微妙不同的、复杂的现实。索尼娅·戈尔斯坦（Sonja Goldstein）两岁的儿子大卫，在1956年通过化学疗法治愈了维尔姆斯氏瘤。在她看来，这家诊所一直在两个极端之间摇摆不定——“既美妙又悲惨……难以言喻的压抑，同时无法形容地充满希望”。走进癌症病房的那一刻，戈尔斯坦写道：“我感到一种兴奋的暗流，一种（持续的）就要看到曙光的感觉，尽管一再受挫，却让我依旧充满希望。”

“我们走进一间大厅，墙上装饰着纸板火车。到病房的途中有一个看起来很逼真的停止标志，闪烁着红、绿、黄三种灯光。（孩子们）可以爬进火车头拉铃，在病房的另一端是一个实物大小的汽油泵，上面标着加油量和价格……我的第一印象是这里有一种过分自信的装饰，几乎到了如精神病院一样让人匪夷所思的地步。”

这的确是一间精神病院，不过是由癌症构成的精神病院，就像一个沸腾的箱子，充斥着疾病、希望和绝望。大约四岁大的珍妮，在角落里玩着一套崭新的蜡笔。她的母亲是一位迷人但易激动的女士，一直牢牢地盯着她，用像钳子一样的目光紧紧地护着孩子，盯着她弯腰挑拣各色的蜡笔。在这里，没有无意义的行为；任何事情都可能是一个信号、一个标志或一种预兆。戈尔斯坦意识到，珍妮“患有白血病，因为黄疸住院治疗。她的眼睛现在还是黄色的”。——这是突发性肝功能衰竭的征兆。和病房里许多病人一样，珍妮对自己的病情一无所知。她唯一关心的就是她深深迷恋的一只铝制茶壶。

“一个小女孩坐在大厅里的手推车上，起初，我以为她的眼睛是被打成乌青的……两岁大的女孩露西患上了一种扩散到眼睛后部引起出血的癌症。她长得并不漂亮，从第一天开始就哭个不停。黛比也是如此，她只有四岁，是个天使般的小姑娘，脸色苍白，由于病痛皱着眉头。她和露西患的病一样——成神经细胞瘤（neuroblastoma）。泰迪一个人躺在房间里。我过了好几天才鼓足勇气走进去，因为骨瘦如柴的泰迪不但双眼失明而且

脸部畸形。他的肿瘤由耳后开始，逐渐吞没到头部的一侧，阻碍了正常的生理活动。他通过鼻孔的管道进食，但意识完全清醒。”

在病房各处，有一些小发明和即兴制作，这些通常是法伯自己的作品。因为孩子们常常很疲惫，不能走路，所以房间四处散置着小小的木头手推车，方便患儿相对自由地四处移动。手推车上吊着化疗用的静脉输液架，以便能随时随地开始化疗。戈尔斯坦写道：“我所见到的最凄惨的景象就是小手推车里载着的孩子，腿或胳膊上紧紧地绑着输液针，还有高高的输液架和滴管。这些合成的效果就像一艘只有桅杆却没有帆的船，在波涛汹涌的无边海面上孤独地漂流。”



每天晚上，法伯会来到病房。他就像是船长，强力驾驶自己的无帆之舟驶过这片凶险未知的海域。法伯在每张床前停留，记笔记、讨论病情，也常常严厉指示身后的随行人员——住院医生、护士、社工、精神病医师、营养师和药剂师。法伯坚持认为，癌症是一个“总体性疾病”。这种病不仅从身体上，还从精神上、社会上、情绪上紧紧咬住病人。只有发动一场多方面、多学科的攻击，才有可能战胜这种疾病。他把这个理念称为“全面照料”。

但尽管竭力提供了“全面照料”，死亡仍然在病房中无情地蔓延。1956年冬，大卫求诊的几周之后，接连不断的死亡袭击了法伯的诊所。白血病女孩贝蒂第一个死去。然后是四岁的珍妮，那个喜欢铝制茶壶的女孩。接下来是患有成视网膜细胞瘤的泰迪。一周后，另一名白血病患儿阿克塞尔口中大量出血而死。戈尔斯坦观察到，“死亡呈现出一种程式化的形态——父母出现在孩子的病房里，正如他们之前可能定期几天探视孩子一样。一位护士把他们带到医生的小办公室，医生进来关上他身后的门。之后，护士送来咖啡。再然后，她递给这些父母一个大的棕色纸袋，里面是（孩子）全部的遗留物件。几分钟后，我们散步回来，发现另一张床空了。就此结束”。

1956年冬天，在历经了一番艰苦而长期的战斗后，索尼娅三岁的儿子大卫·戈尔斯坦在吉米基金诊所死于转移性维尔姆斯氏瘤。他生命的最后几个小时是在氧气面罩下迷迷糊糊的抽泣中度过的。索尼娅·戈尔斯坦带着她的棕色纸袋离开了医院，纸袋里装着孩子的遗物。

但法伯并未悲伤失态。几百年来，一直空空如也的癌症化疗武器库，现在已被新药填满。这些发现带来了巨大的可能性：药物的排列组合、药量和给药时间的变化，两种、三种、四种药物的疗法实验。至少在理论上，如果一种药失败了，还可以换另一种药重新治疗癌症，或者一种药物组合失

败了，还可选择另一种组合。法伯一直催眠般地告诉自己，这不是“结束”。这只是全面出击的开始。



在医院14楼的病床上，卡拉仍处于被“隔离”的状态。她被关在一个凉爽、无菌的房间里，在那里，即使空气分子都要通过几十层滤网才能进入。她的衣服上满是抗菌肥皂的味道。电视屏幕时明时暗。食物用托盘送进来，上面标着表示勇敢、乐观的菜名——“健身土豆沙拉”或者“基辅鸡肉卷”，但是每样菜尝起来都像烧过了头，没滋没味的。（确实如此，因为食物在送进隔离病房前必须灭菌消毒。）卡拉的丈夫是一名电脑工程师，每天下午过来陪在她的床边。母亲金妮每天机械地坐在椅子里摇晃，就像我在第一天早上见到她时那样。当卡拉的孩子们戴着口罩和手套过来看她的时候，她把脸转向窗外静静地哭了。

对于卡拉来说，这些天身体上的隔离演变成了更沉重、更强烈的寂寞，心理上的孤独比身体上的监禁更加令她痛苦。她说：“在最初的两周，我完全退变成另一个人。进入隔离病房和走出去的是两个完全不同的人。”

“我反复思考自己熬过这一切幸存的概率有多少。30%，还不到1/3。我常在夜里重复这个数字。晚上我辗转反侧，凝视着天花板思索：30%意味着什么？在30%的时间里能发生什么？我30岁了——大概是90岁的30%。如果在一场游戏里有人给我30%的胜算，我会下注么？”

卡拉到达医院的那天早上，我带着厚厚一叠纸走进她的房间。那是化疗同意书——允许我们立刻开始向她体内注入毒素，杀死癌细胞。

化疗分为三个阶段。第一阶段大概持续一个月。快速持续地投药，期望缓解白血病，但同时这些药肯定也会杀死她体内的正常细胞。她的白细胞数量将如自由落体一般直线下降，一路降到零。在命悬一线的那几天，她会处在现代医学促成的生死边缘：一种完全没有免疫系统、对周围环境毫无抵抗力的状态。

如果白血病的确得到了缓解，那么我们将用几个月的时间来“巩固”并强化这种缓解效果，那将意味着施行更多的化疗，但药量会减少，间隔会拉长。她可以出院回家，每周过来进行化疗。巩固和强化还需要八周，也许更长。

或许还会发生我留到最后才想说的最糟的情况。急性淋巴母细胞白血病有一个很恶劣的倾向，那就是它会隐藏在大脑中。无论通过静脉注射给卡拉的化疗有多么强劲，都不能进到她大脑周围的淋巴间隙和脑室中。血脑屏

障本质上使大脑成为一个白血病细胞的“保护区”（这个词很不幸意味着你自己的身体可能助长了癌症）。想要把药物直接送入“保护区”，必须把药物通过一系列脊髓穿刺，直接注入卡拉的脊髓液。可能还会用到全脑放射疗法，用高渗透的X射线直接穿过她的颅骨，用来预防白血病细胞在她的脑中增殖。如果治疗有效，两年内，卡拉还要接受多次化疗，来“维持”我们取得的疗效。

诱导、强化、维持、治愈。用铅笔画的箭头把白纸上的四个点连起来。卡拉明白地点了点头。

我把未来两年要用的各种化疗药物念给她听的时候，她像小孩子发现了一段新的绕口令一样，轻声重复着这些名字：“环磷酰胺、阿糖胞苷、强的松、天冬酰胺酶、阿霉素、硫鸟嘌呤、长春新碱、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤。”

屠宰场

随机分配的筛选试验是烦人的。一个问题要耗时多年，而且需要大规模的项目工程才能找到答案。（但是……）没有别的更好的选择了。

——H·J·德·科宁（H. J. de Koning），

2003年《肿瘤学年报》（Annals of Oncology）

最好的“医生”似乎对疾病有第六感。他们能感受它的存在，知道它在那里。在任何知性过程还不能对之定义、分类，并在用语言描述之前，就能感知它的严重性。病人对于医生的感觉也是相同的：能感到他的专注、机警和严阵以待；知道他的关怀。每一个医学学生都不应该错失观察这种境遇的机会。在医学史上，这是最富有戏剧性、剧情、情感和历史性的一幕。

——迈克尔·拉克姆（Michael laCombe），

1993年《内科学年鉴》（Annals of Internal Medicine）

20世纪40年代，在贝塞斯达（Bethesda）这个被人比作郊区高尔夫俱乐部的一家研究所建筑里，肿瘤学的新型武器被应用在活生生的病人身上。

1955年4月，马里兰一个潮湿的春日里，国家癌症研究所新招募的一位叫作埃米尔·弗雷瑞克（Emil Freireich）的研究员，走进红砖临床中心大楼的新办公室。他恼怒地发现门牌上他的名字竟被拼错了，后面五个字母都不见了。门牌写成了“埃米尔·弗雷（Emil Frei）医学博士”。“我的第一个想法当然是：这不就是政府部门的典型作风吗？”

其实名字并没有拼错。弗雷瑞克走进办公室，遇到了一位自称“埃米尔·弗雷”（Emil Frei）的高个子年轻人。他自己的办公室就在隔壁，上面的名字拼写正确。

尽管名字如此相似，但两位埃米尔的个性截然不同。弗雷瑞克年仅35岁，刚刚结束在波士顿大学的血液学研究项目。他个性张扬、脾气火爆并富有冒险心，说话又快又冲，在洪亮的声音之后往往发出真情流露的爽朗笑声。他曾经在芝加哥库克县医院步调飞快的“55号病房”做过实习医师，由于他的表现令医院非常头痛，以至于被提前解除了合约。在波士顿，弗雷瑞克与切斯特·基弗（Chester Keefer）一起工作，后者曾和迈诺特共事，曾在“二战”中主导生产青霉素。抗生素、叶酸、维生素和叶酸拮抗物，这

些东西进入了弗雷瑞克的灵魂。他非常欣赏法伯——不仅欣赏法伯的心思缜密和专业素养，更欣赏法伯的不守礼仪、易于冲动、大义无私，他能快速说服捐助者，也能瞬间激怒敌人。弗雷后来曾说：“我从未见过弗雷瑞克有稳重的时候。”

如果弗雷瑞克是电影中的一个角色的话，他肯定会需要一个搭档，就像劳拉之于哈迪，或是菲利克斯之于奥斯卡一样。那天下午，在国家癌症研究所的门前和他邂逅的那位瘦高男人就是他的搭档。弗雷瑞克直率莽撞，敏感冲动；而弗雷则冷静沉着，慎重自持，是一位泰然自若的谈判家，但更喜爱幕后工作。同事大多用“汤姆”这个小名来称呼他。弗雷在20世纪30年代是圣路易斯大学的一名艺术生。直到40年代末，他才如梦初醒地进了医学院。朝鲜战争期间，他在海军服役，然后返回圣路易斯大学做内科住院医生。他魅力十足、言语温和、谨言慎行。观察他管理重病儿童和他们性急的神经质父母，就好像看游泳冠军掠过水面一样轻松自如，游刃有余。



负责把两位埃米尔带到贝塞斯达的人，是国家癌症研究所临床中心的新所长戈登·朱布罗德（Gordon Zubrod）。朱布罗德头脑聪明、仪表堂堂，行事深思熟虑。他是一位临床医生，同时还是一位科学家，一向以从容不迫闻名。朱布罗德之前在国家卫生研究院时，在“二战”前后花了近十年时间开发了抗疟药物（antimalaria drugs），这一经历深深影响了他早期对癌症临床试验的兴趣。

朱布罗德对儿童白血病特别感兴趣，也就是让法伯致力于临床研究最前线的那种癌症。但是朱布罗德知道，对抗白血病，就是对抗它的猛烈和脆弱，对抗它的喜怒无常和不可预测的突然发作。药物测试可以进行，但是首先，要让孩子们活着。朱布罗德是这个领域的精英代表，被弗雷瑞克称为癌症研究的“艾森豪威尔”，他很快召集两位年轻医生镇守在病房前线：就是弗雷瑞克和弗雷，他们刚刚各自从波士顿和圣路易斯的研习员岗位结业。弗雷开着破旧的老式斯图贝克汽车，横跨整个美国，来投奔朱布罗德。弗雷瑞克则在几周后加入，他开着自己摇摇晃晃的奥尔兹莫比尔牌汽车而来，里面有他的全部家当、怀孕的妻子和九个月大的女儿。

这种组合很容易变成一场灾难，但是它很奏效。就在刚开始的时候，两位埃米尔发现他们两人之间可以相辅相成。他们的合作代表了贯穿肿瘤学基础研究工作中深深的知性分歧，即谨小慎微与大胆实验二者之间的分歧。弗雷瑞克一次又一次地奋力撬动杠杆的一端，往往让病人如临深渊，而这时候，弗雷会把杠杆压回来，保证这些新奇、狂想，但往往有很深毒性的新疗法，可以被小心谨慎地推进。弗雷和弗雷瑞克之间的拉锯战很快变成国家癌症研究所中的标志性争斗。一位研究员回忆：“那段时间，弗雷的

工作就是防止弗雷瑞克惹上麻烦。”



朱布罗德有他自己的计划，不让白血病研究惹出麻烦。因为新药、组合试剂和试验的激增，朱布罗德担心各机构会自相残杀，陷入一味争夺病人和实验方案的境地，忘记真正的目标是与癌症作战。纽约的伯奇纳尔、波士顿的法伯、罗斯维尔癌症中心的詹姆斯·霍兰德（James Holland）以及国家癌症研究所的两位埃米尔，都急切地想要开始临床试验。因为急性淋巴细胞白血病是一种罕见的疾病，每一位病人都是白血病实验的珍贵资源。为了避免冲突，朱布罗德提议建立一个研究者的“联合会”，以此来共享病人、实验、数据和知识。

这项提议改变了整个领域。罗伯特·梅尔（Robert Mayer，他之后成为其中一个小组的负责人）回忆说：“朱布罗德的合作小组模式激励了癌症医学。学术界的肿瘤学家第一次拥有了归属感，癌症医生再也不是流浪汉了，再也不是‘在医院地下室里开毒药处方’的人了。”第一次小组会议由法伯主持，会议获得了巨大成功。学者们同意尽快进行一系列共同试验，命名为方案性实验。

接下来，朱布罗德开始着手策划推动试验进行。他提出，癌症试验迄今为止都是杂乱无章、令人尴尬的。肿瘤学者要努力赶上医学界最好的试验。而要学习如何操作客观、公正、和最先进的临床试验，他们必须先学习抗生素的发展史。

20世纪40年代，新型抗生素闯入人们的视线，内科医生也遇到了一个重大的困境：应该怎样客观地检验新药的功效？在英国的医学研究会（Medical Research Council），这是一个亟待解决的首要问题，也是令医生们怀恨不止的问题。40年代早期，一种新抗菌药物（链霉素）的发现，引起了一阵关于“肺结核能够被治愈”的乐观风潮。链霉素在培养皿中能杀死导致结核病的分歧杆菌，但是它能否在人体中奏效还未可知。这种药供应很少，医生们只能用几毫克链霉素来治疗各种其他感染。想要定量施用链霉素，需要进行一次客观的实验，来检测它在人体内对结核病的功效。

但是需要怎样做这个实验呢？布拉德福德·希尔（Bradford Hill）这位曾患过肺结核的英国统计学家提出了一个特别的解决方案。希尔一开始就明白，任何人操作实验都会带有偏见。每次生物实验都需要一个“对照组”，也就是未被治疗的个体组，用来判断治疗是否有效。但是，如果让医生自己选，他们会不可避免地（即使也许是不由自主地）选择某类病人，然后再用主观的标准评价药物在这些有高度倾向性的人群中的效果，因而造成

构筑在偏好上的偏见。

希尔提出解决上面所说的偏向性的办法是，随机派分病人接受链霉素治疗或服用安慰剂。通过随机选择病人消除分配病人时医生的偏好，加强中立性，从而严格检测假说是否正确。

希尔的随机试验成功了。链霉素治疗组比安慰剂组表现出更好的效果，确定这种抗生素是一种新的抗结核病药物。但也许更重要的是，希尔首创的方法被永久地奉为经典。对于医学家来说，随机试验成了评价所有干扰因素的最严格的方法，是最不容易产生偏见的方法。

朱布罗德被这些早期的抗菌实验所激励。20世纪40年代晚期，他也用同样的方法来检验抗疟药，并且提出把它们作为国家癌症研究所检验新医疗方案的基本原则。研究所的试验应该系统化：每次试验要检验一个逻辑或假说的重要部分，得出是或非的结果。试验将按部就班地进行：一次试验的经验教训会引导下一次试验，以此类推，不断进步，直至白血病被完全治愈。试验将尽可能客观、随机，清楚公正地分配病人和评估反应。



朱布罗德、弗雷和弗雷瑞克从抗菌世界中所学到的，不仅仅是试验方法。弗雷瑞克回忆：“分析抗生素的抗药性让（我们）思考了很多。”法伯和伯奇纳尔分别在波士顿和纽约失望地发现，仅使用一种药物治疗白血病，不可避免会引发抗药性，结果是药效时有时无，最后彻底失去疗效。

这种情况让人们想起了肺结核。和癌细胞一样，如果只使用一种药物的话，引起结核病的分歧杆菌也会对抗生素产生抗性。从单一药物中存活下来的细菌，会分裂增殖、产生突变，获得抗药性，因而导致之前的药物失去效果。为了阻止这种抗性，治疗结核病的医生们不得不使用抗生素的“闪电战”，也就是同时使用两种或三种抗生素，如同一张厚实的“药毯”，来闷死所有分裂的细胞，击退细菌的抗性，因而尽可能彻底地消灭感染。

对抗癌症能同时试验两种或三种药物吗？还是会因毒性太强而立刻致人死亡？弗雷瑞克、弗雷和朱布罗德研究了抗白血病药物的药单，组合药物的概念越来越清晰地浮现出来：尽管两种或两种以上药物的组合有毒性，但要治愈白血病很可能非它莫属。

他们开展的第一个方案是检测不同剂量的两种最有效的抗白血病药物组合——法伯发现的甲氨蝶呤和伯奇纳尔的6-巯基嘌呤。有三家医院同意参与检测：国家癌症研究所、罗斯维尔癌症中心和纽约水牛城儿童医院。试验

的目的被特意地简化了。一组病人接受强效、高剂量的甲氨蝶呤治疗，另一组则使用温和、少量的剂量。共有84位病人登记检测。在检测开始那天，患儿的父母被随机发放了密封的白色信封。

尽管参与这一实验的医院较多，且不乏自负者，试验却进行得出奇地顺利。毒性加倍了，两种药的疗程几乎令人难以忍受。但是给猛药的一组进展更好，药效更长且更加稳固。不过这种疗法还远达不到治愈的目标：即使是被强效药物治疗的患儿也很快复发，一年以后死去。

首个方案开创了重要的先例。朱布罗德和法伯喜爱的“癌症合作小组模式”终于开始运转了。三家独立医院的几十位医护人员和病人结合起来，遵循同一个准则治疗一组病人，而且每位医护人员都克制自己的个性，完全地服从指导。弗雷写道：“这项工作是恶性肿瘤疾病化学疗法中第一批比较研究项目中的一个。”往往属于临时性的、孤注一掷的抗癌策略终于得到了统一。

1957年冬天，白血病小组开始了对第一次试验的修正性试验。这一次，一组病人接受组合试剂，另外两组各用一种药物。随着问题划分得越来越清楚，答案也变得越来越明了。只给一种药的反应并不很好，有效率介于15～20%。但当甲氨蝶呤和6-巯基嘌呤结合起来作用的时候，缓解率一下子达到了45%。

两年后的1959年，他们开始着手下一项化疗方案，进入更加危险的领域。病人先以两种药物治疗让病情达到完全缓解。之后一半的人在接下来的几个月中接受更多的药物治疗，而另一半人则服用安慰剂。这一阶段的治疗模式与此前保持一致。结果，接受更密集治疗的那组病人，其疗效更长久稳固。

随着一次又一次的试验，小组在一点点地推进，像弹簧的一端被释放了一样，一点点地伸展开来。在关键的六年中，白血病研究小组逐渐由给病人一种或两种药物增加到四种，而且是连续给药。到了1962年冬天，白血病医学的指针很明确地指向了一个方向。如果两种药比一种好，三种比两种好，那么四种抗白血病药共同作用会产生什么效果呢？如同对抗结核病一样，组合用药会产生什么效果呢？

弗雷和弗雷瑞克感觉到，这必然会成为国家癌症研究所试验中的最高点。即使他们潜意识里相信这回事，但也有几个月的时间都不敢声张。弗雷瑞克知道：“阻力将是巨大的。”白血病病房早被国家癌症研究所的其他人叫作 “屠宰场”了。弗雷瑞克说：“使用三种或四种高度细胞毒性的药物来治疗患儿这个想法，被认为是残忍且疯狂的，即使是朱布罗德也不能说服大家去尝试。没有人愿意把国家癌症研究所变成国家屠宰场研究所。”

初期的胜利

……但我的确认同文字的语义有着强大力量这种观点。“战争”这个词，确实有一种独特地位。“战争”拥有一种非常特殊的意义，它意味着会带给年轻人死亡或重伤的境况。在真正的战争年代，把学术活动比喻成战争是不合适的。国家卫生研究所是一个学者的群体，注重创造知识，提高公众健康水平。那是伟大的行动，而不是战争。

——塞缪尔·布罗德（Samuel Broder），

国家癌症研究所所长

在审议使用四药组合疗法的紧张时刻，弗雷和弗雷瑞克收到了令人欣喜若狂的好消息。就在国家癌症研究所弗雷瑞克办公室隔壁的几扇门里，两位研究员，李敏求（Min ChiuLi）和罗伊·赫兹（RoyHertz），一直在做绒毛癌的实验。绒毛癌是一种胎盘的癌症，比白血病更罕见，往往生长于妊娠异常的胎盘组织周围，之后很快转移到肺部和脑部而置人于死地。当绒毛癌发生的时候，就是一场灾难降临的时候：异常妊娠加上致命的恶性肿瘤，导致因孕育生命带来的死亡。

20世纪50年代，如果说癌症化疗师被医学界广泛认为是局外人的话，那么李敏求就是局外人中的局外人。他从中国盛京医科大学①（MukdenUniversity）毕业来到美国，在纽约纪念医院待了一阵子。为了躲避朝鲜战争的征兵，李敏求在赫兹的诊所“骗到”一个为期两年的助理产科医师的职位。他对研究很感兴趣（至少假装是这样的），但是被人看作是一名知识的逃兵，不能专注于任何一个问题或计划的研究。他眼下的计划是在贝塞斯达避难，等待战争结束。

1956年8月的一个晚上，发生了一件事，让李敏求“装模作样的研究”变成一种全职“深度迷恋”。一次晚班，他接诊一位女士，试图用医学方法把病人的转移性绒毛癌稳定下来。但是肿瘤已经发展到晚期，她流了很多血，三小时后，李敏求眼睁睁看着她死去。李敏求听说过法伯的叶酸拮抗物。他近乎直觉般地将波士顿儿童骨髓中快速分裂的白血病细胞，与贝塞斯达女士快速分裂的胎盘细胞联系到一起。从未有人尝试过用叶酸拮抗物来治疗这种病，但如果这种药能阻止白血病细胞的快速生长——哪怕是暂时的，它能否至少暂时缓解绒毛癌的爆发？

李敏求不需要等太久。在第一个病例发生几周后，另一位叫埃塞尔·朗格利亚（EthelLongoria）的年轻女子也得了同样可怕的病。她的肿瘤像葡萄一

样在她的肺里聚集，导致肺内膜流血——血流如注，几乎无法控制。一位血液学家回忆："她血流得太快了，我们认为必须把她流出的血输回她自己的身体里去。因此，医生们手忙脚乱地用管子收集她流出的血，然后把这些血输回去，就像内部循环的抽水机一样。"（这一解决办法带着国家癌症研究所的典型特征。把一个人肿瘤中流出的血输回给她自己的办法，在任何其他地方，都会被认为是不正常的，甚至是令人生厌的。但在国家癌症研究 所，这种方法，或者任何方法，都可以是标准做法。）"他们稳定了她的病情，然后开始用叶酸拮抗物。第一次给药结束，医生们下班后离开时，并没有期待还能在第二天早上看见她。在国家癌症研究所，你不能期待什么。你只能等待、观察，然后在惊喜到来的时候接受它。"

埃塞尔·朗格利亚活了下来。第二天早上，她还活着，呼吸缓慢但很深沉。流血的现象减轻到能再尝试施用一些药剂了。在第四轮化疗结束之际，李敏求和赫兹只是希望肿瘤的大小能有些微的改变。但让他们大吃一惊的是"肿瘤不见了，X射线胸透的结果变好了，病人看起来和正常人一样。"弗雷瑞克写道。绒膜促性腺素和癌细胞分泌的激素浓度都下降为零。肿瘤真的消失了。没有人预期到这么好的结果。他们认为X射线胸透结果可能弄错了，决定进行重新检查。但结果是无误的：一个转移性的、固态的恶性肿瘤在化疗中消失了。李敏求和赫兹欢欣鼓舞地跑去发表了这一发现。



但是，这所有的一切中有一个小问题，小到很容易被忽视。绒毛癌细胞分泌一种标记物——一种叫"绒毛促性腺素"的激素，这种蛋白质能在血液中被极其精准地测量出来②。在李敏求试验之初，他决定要用这种激素水平来跟踪癌症是否对氨甲喋呤有反应。正如它的名字一样，绒毛促性腺激素水平（hcg）将成为癌症的代表，成为癌症在血液中的指纹。

麻烦的是，在预定的化疗末期，hcg水平已经下降到几乎可以忽略的量值，但令李敏烦恼的是它仍没有变成完全的正常状态。他每周在实验室里一次又一次地测量，但是结果依然如此：微不足道，但永不消失。

李敏求渐渐开始痴迷于这些数值。他推断，血液中的激素是癌症的指纹，如果它仍然存在，那么癌症也同样存在，即使可见的肿瘤消失了，癌症仍然在体内某处隐藏着。尽管种种迹象表明肿瘤消失了，李敏求推测他的病人并未完全治愈。最终，他看起来几乎是在治疗数字，而不是在治疗病人；他不顾更多轮化疗产生的更强毒性，固执地持续给药，一剂又一剂，直至hcg水平降到零。



国家癌症研究所的制度委员会听闻李敏求的做法后怒不可遏。这些女患者本来已经被看作“痊愈”了。她们的肿瘤已经看不见了，增加化疗相当于用不可预测剂量的剧毒伤害她们。李敏求早就被认为是叛逆者，这一次，他们认为李敏求做得太过分了。7月中旬，委员会召见他，并把他当场开除。

弗雷瑞克说：“李敏求被指控在人体上做实验。但是可想而知，我们所有人都在实验。汤姆（弗雷）和朱布罗德，以及其他人，我们都是实验者。不做实验就是循规蹈矩，就等于什么都没做。李敏求不想袖手旁观，什么都不做。因此，他是奉行自己的信念去做事而被开除的。”

弗雷瑞克和李敏求曾经一起在芝加哥做住院医生。在国家癌症研究所，他们两个都被大家孤立，因此彼此惺惺相惜。当弗雷瑞克听说李敏求被免职的消息后，他立刻来到李敏求的家中安慰他，但李敏求仍然十分沮丧。几个月内，他怒气冲冲地回到纽约，然后进入了斯隆-凯特琳纪念医院的癌症中心（Memorial SloanKettering）。他再也没回过国家癌症中心。

然而他的故事有一个最终的转折点。正如李敏求所预见，通过多加的几剂氨甲喋呤，曾顽固地在低位徘徊的激素水平，最终确实减少至零。他的病人完成了他们增加的额外化疗。随后，一种现象慢慢地显现出来。过早停药的病人不可避免地复发了癌症，而用李敏求方案治疗的病人，没有复发，即使停用氨甲喋呤几个月后，也没有复发。

李敏求无意中发现了一个深刻但基础的肿瘤学原理——癌症治疗必须在每一种可见迹象都消失后，仍然继续保持系统的治疗。hcg水平——绒毛癌分泌的激素，才是它真正的指纹、真正的标记。此后几十年，越来越多的试验验证了这个原理。但是在1960年，肿瘤学界还没有准备好接受这项提案。直到几年以后，人们发现李敏求用增加化疗次数治愈的病人再也没有复发，这才震惊了之前草率开除他的委员会。李敏求以自己的职业为代价，催生了第一例成人被化学疗法治愈的案例。

---

① 盛京医科大学：始建于1912年，位于沈阳市内，当时称为“奉天医科大学”。1933年改称为“盛京医科大学”。1948年抗战结束后，改名“辽宁医科大学”，现已并入中国医科大学。——编者注

② 这种检测的变形手段可以用来测孕。



小鼠与人

模型是帮你看清真理的谎言。

——霍华德·斯凯伯（Howard Skipper）

弗雷和弗雷瑞克从李敏求对绒毛癌的处理经验上获得了一种哲理性的启发。弗雷瑞克指出："临床研究有其紧迫性。"对于白血病患儿来说，即使一周的耽误，都意味着天人两隔。白血病联盟坚持步步为营、一组一组有系统地检测试剂组合；这种学术方面的固执如今也逐步系统地把弗雷瑞克逼疯了。为了检测三种药物，小组坚持检测"所有三种药的可能组合，然后还要检测所有四种组合，此外，剂量与服药时间各不相同的给药方案也在检测范围中"。弗雷瑞克说，以白血病联盟目前的进展速度，要再经历几十年时间，白血病治疗才能取得重要进展。他回忆道："病房里都是患有这种可怕疾病的孩子。一个男孩或女孩被送进来的时候，白细胞计数高达300，可能隔夜就死了。我是被指派第二天与患儿父母谈话的人，要向一位刚刚痛失爱女的母亲解释朱布罗德连续、系统、客观的试验策略。"

1960年，临床中心引进了另一种新的抗癌剂，令药物与剂量之间可能的排列组合进一步增加。这个新来的"长春新碱"（vincristine）是一种有毒的植物碱，来自马达加斯加的长春花①。1958年，礼来制药厂在一个药物探索项目中，研磨了几万磅植物原料，用各种生物化验检测提取物，发现了长春新碱。最初，长春新碱被用作抗糖尿病药物，但人们发现，小剂量的长春新碱能杀死白血病细胞。像白血病细胞这样生长快速的细胞，往往要产生一个蛋白质骨架（微管）使两个子细胞彼此分离，从而完成细胞分裂。长春新碱通过绑定微管末端，使细胞骨架在它的控制下不能正常运作。因此，在字面上使人想起使它得名的那个拉丁语词。

随着长春新碱加入药典，白血病研究者发现他们面临一种药物过多的矛盾困境：怎样排列组合四种独立作用的药物（甲氨蝶呤、强的松、6-巯基嘌呤和长春新碱）使之成为一种有效的疗法呢？而且，由于每种药都有潜在的强烈毒性，能否找到一种组合，既能消灭白血病，又能保住患儿呢？

两种药就已经产生了数十种可能；如今面对四种药，白血病联盟可能不只要用50年，而是要用150年，才能完成试验了！国家癌症研究所的新雇员大卫·南森（David Nathan）回忆当时因为新药的大量涌现令工作几乎停滞不前的情况时说："弗雷和弗雷瑞克只是把能拿到的药组合起来而已……四五种药物的可能组合、剂量和给药方案是无穷的。研究人员要花很长时间来寻找药物的正确组合和给药方案。"朱布罗德这种连续、系统、客观

的试验陷入僵局。现在需要的是与系统方法完全相反的方法，那就是凭直觉和灵感在致命药物的深渊上飞跃。

来自阿拉巴马州的科学家霍华德·斯凯伯（Howard Skipper）为人温文尔雅，有学者风度，喜欢自称“小鼠医生”，他向弗雷和弗雷瑞克提供了一个走出僵局的方法。斯凯伯是国家癌症研究所的局外人。如果白血病是癌症的一种模型（模式）的话，那么斯凯伯曾经通过在动物体内人为诱导白血病来研究这种疾病，实际上就是为一种模型建立一种模型。斯凯伯的模型使用了一种叫作“L-1210”的小鼠细胞系，一种能在培养皿上生长的淋巴白血病。实验小鼠注射了这些细胞，就会得白血病。这一过程被称为“移植”（engraftment），因为这类似于把某只动物的一块正常组织（移植物）移植到另一只动物身上。

斯凯伯喜欢把癌症想成一种抽象的数学实体，而不是一种疾病。在被植入了L-1210细胞的小鼠体内，细胞分裂得非常快，往往是一天两次，这对癌细胞而言也是惊人的速度。向小鼠转移一个白血病细胞，就可以得到一个惊人的增长弧：1、4、16、64、256、1 024、4 096、16 384、65 536、262 144、1 048 576……以此类推，直到无穷。只要16或17天，单个细胞就可能会分裂出超过20亿个子细胞，比小鼠体内红细胞的总数还多。

斯凯伯发现，通过对移植了白血病的小鼠进行化疗，他能使细胞的快速分裂停止。当这些小鼠对药物产生反应时，斯凯伯用图表记录白血病细胞的成活和致死率，他找到两个重要发现：第一，他发现无论癌细胞总数是多少，在任何情况下，化疗总是杀死固定百分比的细胞。对于每一种药来说，这个百分比都是一个不变的数字。也就是说，如果小鼠体内开始有10万个白血病细胞，一次给药会杀死99%的细胞，那么每一次都会以这个百分比杀死细胞，导致每一次化疗后细胞数目越来越少：10万……1 000……10……以此类推，直到四次以后，数量降为零。杀死白血病是一个迭代过程，就像把一个庞然大物一分为二，然后再二等分，剩余部分再二等分。

第二，斯凯伯发现，只要向组合里添加新药物，往往就能得到杀灭癌细胞的协同效果。由于不同药物会导致不同的抗性机制，因而在癌细胞内产生不同的毒性，共同用药能显著降低抗性发生概率，从而增加细胞杀死率。因此，两种药比一种好，而三种药比两种要好。通过多种药物组合，迅速连续的迭代化疗，斯凯伯在他的老鼠模型中，成功地治愈了白血病。

而在弗雷和弗雷瑞克看来，斯凯伯的观测结果会产生一个不可避免的（也许可以说是令人惊恐的）结论——如果人类白血病和斯凯伯的老鼠白血病一样，那么就要对患儿使用多种药物，而不是用一两种药进行治疗。此

外，一个疗程可能不够，需要近乎冷酷无情地施行“最大剂量、高密度、周期性的正面”化疗，一剂又一剂，一剂复一剂，不断挑战耐受力的底线。即使白血病细胞已在血液中明显消失，孩子们已明显被“治愈”了，化疗也不能停下来。

弗雷瑞克和弗雷现在已经准备好要凭直觉做出关键性的一跃，跳进深渊。他们下一个将要尝试的疗法，是所有四种药物的组合——长春新碱、甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤和强的松。这种疗法将以新的首字母缩略词的方式出现，取每种药的第一个字母组成新药的名字“VAMP”。②

这个名字有许多刻意或者无意的共鸣。“Vamp”一词的意思是“临时凑成或修补，把一些随时可能瓦解的零碎东西铺设在一起”；它可以指代那种“勾引男人的女人”——一个给出承诺，但从不践行的人；它还指靴子的鞋尖，踢东西的时候承受主要冲击力的部分。

---

① 一种小的、野草般的匍匐植物，有紫色花朵和卷曲缠绕的茎；长春新碱vincristine这个名字是从长春花vinca而来，在拉丁语中意为“捆绑”。

② VAMP分别为vincristine（长春新碱），amethopterin（氨甲喋呤），mercaptopurine（6-巯基嘌呤），和prednisone（强的松）。

VAMP

医生是这样一群人，对他们开的药所知不多，对它治疗的疾病知之更少，而对用药的人更是一无所知。

——伏尔泰（Voltaire）

如果我们不杀死肿瘤，那么我们就会杀死病人。

——威廉姆·莫罗尼（William Moloney）慨叹于化疗初期

VAMP这种高剂量、危及生命的四药组合的白血病疗法，对斯凯伯、弗雷和弗雷瑞克可能具有充分的合理性；然而，对他们的许多同事来讲，VAMP是一个可怕的概念、一种可憎之物。弗雷瑞克最终向朱布罗德提出了他的想法："我想用全剂量的长春新碱和甲氨蝶呤，结合6-巯基嘌呤和强的松来治疗。"为了引起朱布罗德的注意，他特别强调了话中的"和"字。

朱布罗德惊呆了。正如医学界一句老话：三分药七分毒。药都是各种各样的毒，仅仅是稀释到了合适的剂量，才成了药。但化疗药物，即使被调到了"正确的"剂量 ① ，仍然是毒药，何况白血病患儿本来就已命悬一线。在国家癌症研究所，人们经常随意把某一化疗药品评为"本月之毒"。事实上，如果每天把四种"每月一毒"同时注入一位三岁或六岁的患儿体内，那么他或她恐怕连一个疗程都熬不下来，更不用说在经历了周而复始的毒剂治疗后还能否幸存下来。

当弗雷和弗雷瑞克在一次全国性血癌会议上提出他们对VAMP初步设想的时候，听者纷纷反对，法伯便是其中之一。一直以来，法伯遵守白血病联盟制定的循序渐进的方式，谨慎而连续地加药。他更倾向于一次只施行一种药，仅在复发后再加入第二种药，以此类推。弗雷瑞克回忆道："哦，乖乖，那真是一次灾难性的摊牌。人们嘲笑我们，骂我们疯狂、无能和残忍。"由于病人数量有限，又有成百种药物和组合要试验，每次新的白血病试验都要艰难地通过白血病小组复杂的审批程序。人们觉得弗雷和弗雷瑞克正在未经批准的情况下尝试惊天一跳。小组拒绝支持VAMP，至少在许多其他试验完成之前免谈。

但弗雷瑞克在最后关头争取到了一个让步，即VAMP实验在国家癌症研究所里独立开展，不受急性白血病B组（ALGB）的权限约束。弗雷瑞克回忆说："这个主意很可笑。为了进行试验，我们被迫离开自己一手创建的急性白血病B组。"朱布罗德对这次妥协很不满，这破坏了他最喜爱的"合作"模式。更糟的是，如果VAMP失败，这将成为他的政治噩梦。弗雷瑞克

承认：“如果孩子们死了，我们会被指控在国家癌症研究所这个联邦机构内进行人体试验。”每个人都知道这是危险地带。弗雷被卷入争议的旋涡，尽管他竭尽全力，却不得不辞去急性白血病B组主席一职。多年以后，弗雷瑞克也承认当时风险很大：“我们可能会将全部的患儿置于死地。”



1961年，VAMP试验终于启动了。几乎从一开始，试验似乎就酿成大错，而且正是朱布罗德一直尽力避免的那种噩梦。

弗雷瑞克记得，第一批接受治疗的患儿“已经病入膏肓。我们开始VAMP试验，到第一周结束，他们中许多人的情况比原来还要糟糕。这真是一场灾难”。四种药的化疗组合在身体里肆虐，消灭了正常的细胞。一些患儿几乎陷入昏迷，一直戴着呼吸机。弗雷瑞克拼命地想要救这些孩子，一遍遍去病床边探视他们。他写道：“你可以想象那种压力。我几乎可以听见人们在说：‘我告诉过你，这个孩子会死。’”他在病房里走来走去，缠着医务人员不停地问问题、做医嘱。他本能中的父爱被唤醒了：“他们是我的孩子。我真的是在努力照顾他们。”

整个国家癌症研究所都在紧张地关注这次试验——国家癌症研究所的命运也悬在这根线上。弗雷瑞克写道：“我几乎无能为力。也许我能让他们舒服点，给他们一点阿司匹林，给他们降降体温，帮他们盖一条毛毯。”国家癌症研究所的医生们，被丢在癌症医学动荡的前线，周旋于毒性最强、最有未来的药物组合之中，他们重拾最古老的原则，去安慰病人，给病人补充营养，全心全意地看护和鼓励病人，甚至帮他们抖松枕头。

难熬的三周过后，弗雷瑞克的几位病人奇迹般地渡过了难关。而且，出乎意料的是，在令人不忍目睹的状况下，回报终于出现了——正常的骨髓细胞开始逐渐复原，而白血病症开始减轻。骨髓活检的结果陆陆续续地出来了，全都没有白血病细胞。红细胞、白细胞和血小板开始在曾经的骨髓坏死区快速增殖。而且白血病没有复发。几周之后，另一套活体组织检查确认了结果。显微镜里一个白血病细胞都看不到了。在一次几乎完全的毁伤之后，病情出现了如此彻底的缓解，这超出了国家癌症研究所所有人的预料。

几周后，国家癌症研究所团队鼓起足够的勇气，尝试在另一小群病人中进行VAMP试验。奇迹重现。在灾难性的计数下降之后，骨髓复原，白血病消失了。一位研究员回忆道：“就像脚踝拴着绳子由悬崖坠落一样。”几天后，骨髓开始再生，弗雷瑞克心怀忐忑地进行了一次活检来观察细胞。白血病再一次消失了。留下来的，是满满的希望：正常如鹅卵石般的血细

胞，开始重新在骨髓里生长。

到了1962年，弗雷和弗雷瑞克已经用几种剂量的VAMP治疗了六位病人。病情的缓解效果可靠而且持久。现在，临床中心到处是戴着假发、围着围巾的患儿的欢声笑语，他们经历了两个或三个化疗期，活了下来——这是白血病史上醒目的特例。评论家开始转变立场。国内的其他临床中心加入了弗雷和弗雷瑞克的试验计划。1964年，一位波士顿血液学家在治疗一位11岁女童时写道，病人“奇迹般地康复了”。震惊慢慢变成了轻松的心情。就连威廉姆·戴姆谢克（William Dameshek），这位毕业于哈佛的固执的血液学家，同时也是VAMP项目开始时最大的反对者，也写道：“儿科肿瘤学家的心情一夜之间就从‘同情性的宿命论’转变为‘进取性的乐观心态’。”



这种乐观是强烈的，也是短暂的。1963年9月，就在弗雷和弗雷瑞克从庆祝VAMP获得空前成功的庆功大会上回来不久，几名病情好转的儿童又一次回到诊所，他们身上都有一些小症状出现：头痛、癫痫、面部神经时常刺痛。

一位血液学家回忆：“一开始，有些医师没太在意。我们猜测，症状会消失。”但是，对人体内白血病细胞扩散问题有近十年研究经验的弗雷瑞克知道，这些头痛可能不会消失。到了10月，更多的患儿回到诊所，这次他们的症状是麻木、刺痛、头痛、癫痫还有面部瘫痪。弗雷和弗雷瑞克都开始紧张起来。

19世纪80年代，魏尔啸曾观察到白血病细胞偶尔能侵入大脑。为了研究大脑被癌细胞入侵的可能性，弗雷和弗雷瑞克通过脊髓穿刺直接观察脊髓液，这种方法要用一根细直的针，从椎管中抽取几毫升液体。脊髓液是一种透明液体，与大脑直接连通循环，可以代替检查大脑。

在科学的传说中，人们经常用心跳加快、异样的光辉来描述“科学大发现时刻”那激动人心、摒心静气的一秒，观察结果突然清澄透明，汇聚成一种新的形态，如同万花筒里的碎片，猝然成型。苹果从树上落下砸中了牛顿，也砸出了万有引力定律。阿基米德从浴缸里一跃而起，配平了方程式，导出了浮力定律。

但是，很少有记录记载另一种负面的、有关失败的“发现时刻”。它往往是科学家独自面对的时刻——患者的CT扫描显示，淋巴瘤复发了；曾被药物杀死的细胞又开始复生；一名患儿带着头痛回到了国家癌症研究所。

弗雷和弗雷瑞克在脊髓液中的发现，令他们身心俱寒。脊髓液内，白血病

细胞正爆发般地生长，几百上千万细胞占据着大脑。头痛和麻木，只不过是更大毁灭来临之前的预兆。在接下来的几个月，所有患儿一个又一个带着程度不一的神经性病状（头痛、刺痛、散斑）回到了研究所，然后陷入昏迷。骨髓活检很干净；体内未发现癌症。但是，白血病细胞侵入神经系统，导致出人预料的快速死亡。

是身体自我防御系统破坏了癌症治疗的结果。大脑和脊髓被一个由细胞密封的“血脑屏障”所隔离，它能阻止外源化学物质轻易进入大脑。这是一个古老的生物系统，已经演化得能够防止毒素进入大脑。但也正是这个系统，把VAMP阻挡在神经系统外面，在体内生成了一块天然的 “癌症保护区”。白血病在这片保护区内生长，占据了化疗根本无法抵达的地方。患儿一个接一个地死去，被原本是保护他们的机制夺去了生命。

弗雷和弗雷瑞克因这些复发深受打击。对于临床科学家来说，一个试验就像一个孩子，是呕心沥血的投入。看着这个强大亲密的事业轰然倒塌，濒临绝境，就像失去孩子一样心痛。一位白血病医生写道：“我认识那些病人，我认识他们的兄弟姐妹，我知道他们的猫、狗的名字……这种痛苦就好像失恋一样。”

在七次令人振奋的强力试验之后，国家癌症研究所里这种爱恋情结终于结束了。在VAMP治疗后，大脑的疾病复发似乎使该所的士气滑到了低谷。弗雷曾在最困难的阶段努力尝试保留VAMP疗法，如今经过长达12个月的运作、劝诱和谄媚，他感觉自己已经油尽灯枯，全无半点力气。即使是不屈不挠的弗雷瑞克，也开始泄气了。他感觉到所里其他人的敌意日渐增长。在他生涯的顶峰之际，他也厌倦了所内无休无止的冲突，而这原本还能激发他的斗志。

1963年冬，弗雷跳槽加入德克萨斯休斯敦的安德森癌症中心（MD Aderson Cancer Center），试验暂时中止（虽然后来在德克萨斯“复活”）。弗雷瑞克也很快离开了研究所，到休斯敦投奔弗雷。曾经把弗雷瑞克、弗雷和朱布罗德维系在一起的脆弱的生态系统，在几个月内就土崩瓦解了。



但是白血病的故事，也就是癌症的故事，讲述的并非医生们辗转于各家机构奋斗求生的事迹。它讲述的是病人在一次又一次疾病痛楚的边缘，苦苦挣扎积极求生的故事。病人的恢复力、创造力和生存力，常常归功于伟大医生的品质；但事实上，这些品质一开始是由与疾病斗争的患者表现出来的，然后才被治疗医师展现出来。医学史之所以透过医生的故事进行讲述，是因为他们的贡献比病人的英勇表现更突出。

我曾说过那些孩子都因癌症复发死亡了，其实这并不准确。少数几个孩子，由于某种神奇的原因，在他们的中枢神经系统中并没有复发白血病。在国家癌症研究所和少数其他几家敢于尝试VAMP的医院里，大概5%的受治患儿完成了一年的治疗。他们不仅是数周或几个月没有复发，而是很多年都未复发。他们一年又一年地回来复查，紧张地坐在全美各地试验中心的候诊室里；他们的嗓音越来越深沉；他们的头发也长回来了；他们进行一次又一次的活组织检查；没有任何癌症的迹象。

一个夏日午后，我开车穿过缅因州西部，来到沃特波罗小镇。在雾气弥漫、阴沉沉的天空下，古老的松桦林一直延伸到澄澈的湖边，景象蔚为壮观。在小镇遥远的边界，我转弯驶上一条远离湖面方向的土路。路的尽头，是被松树林环绕的一间整洁的木板小屋。一位五六十岁的老妇穿着蓝色的T恤衫，打开了门。我花了17个月的时间，经过无数次的电话、询问、访谈、再经介绍，好不容易才找到她。一天下午，我在浏览网页的时候，发现一条线索。我记得自己带着难以掩饰的兴奋，拨打了那个号码，冗长的铃声过后，终于一位女士接起了电话。我们约好了那周见面，所以我迫不及待地开快车过来践行这个约定。当我到达的时候，我才意识到早了20分钟。

我不记得自己说了些什么，或者努力说了些什么作为开场白。但是我感到肃然起敬。在我对面倚门而立的人，发出拘谨的微笑。她就是最初VAMP治疗儿童白血病试验中的一位幸存者。

她的地下室里进了水，沙发长了霉，所以我们站在门外树荫下的蚊帐里，外面嗡嗡飞着鹿虻和蚊子。这位被我称为艾拉的女士，已经整理好一大堆医学记录和照片供我阅览。在她把这些递给我的时候，我感到她的身体一阵颤抖，好像即便在今天，在她经受折磨45年后的今天，这段记忆仍然栩栩如生地缠绕着她。

1964年6月，国家癌症研究所开始使用VAMP疗法大约18个月的时候，艾拉被诊出患有白血病，她当时11岁。在被确诊前的那些照片中，她留着刘海，戴着牙套，一幅典型的青春期小女孩的模样。六个月后（化疗开始后）的照片上，她变成了秃头，由于贫血而脸色惨白，体重严重减轻，瘫坐在轮椅上，无法行走。

艾拉接受了VAMP治疗。（她在波士顿的肿瘤医生听说国家癌症研究所的惊人成果，在并未实验的情况下，相当大胆地选择使用四种药的组合试剂进行治疗。）治疗一开始像是一场灾难，高剂量的长春新碱极其严重地损害了旁支神经，她的腿和手指永远留下了被灼烧的感觉，强的松使她精神错乱。这名意志坚强、精神狂乱的小女孩，只能在医院的走廊里游荡，晚上尖叫哀嚎，护士只好用绳子把她绑在床柱上。她被控制在床上，经常蜷

缩得像个胎儿那样，肌肉日渐消瘦，神经日益恶化。12岁那年，她开始对镇痛用的吗啡上瘾。（她说，她以自己的坚定意志，通过“在戒毒的肌痉挛中不断坚持”，实现了自我“戒毒”。）在那可怕的几个月里，在苦苦等待下一次吗啡的时候她狠咬自己，直到现在她的下嘴唇还有淤青。

但很明显，她记得的最重要的事是死里逃生的感觉。她把那些记录收回文件袋里，告诉我说：“我觉得自己好像是漏网之鱼。”她移开了视线，好像在看一只想象中的苍蝇，我看见她眼中噙满了泪水。她曾在医院病房见过的其他几个白血病患儿，没有一个幸存下来。”首先，我不知道为什么会得这个病，之后，我不知道为什么会被治愈。白血病就是那样。它令你困惑，它改变你的人生。”我的脑子里瞬间闪过科里巴亚木乃伊、阿托莎还有霍尔斯特德的年轻妇女等候乳房切除术的画面。

法伯从没见过艾拉，但他遇到过像她这样的病人——VAMP的长期幸存者。1964年，艾拉开始化疗的那一年，法伯得意地把这类病人的照片带到华盛顿，展示给议会看——这是化疗能治愈癌症的活生生的证据。对他来说，道路已经越来越清晰了。癌症研究需要额外的助力——更丰富的资金、更多的研究、更大规模的宣传，以及一条通往治愈的定向轨道。他在议会前的宣讲因此有了一种近乎虔诚的、救世主般的热情。一位观察者回忆，在照片展示和他的证言之后，一切其他证据都“平淡无奇且没有必要”了。现在，法伯准备从白血病王国一跃进入更加常见的实体癌症世界。他写道：“我们努力尝试开发化疗药剂，以杀死无法用其他方法治疗的癌，如乳腺瘤、卵巢癌、子宫癌、肺癌、肾癌、肠癌，还有高恶性肿瘤的皮肤癌症，如黑色素瘤或者胎记瘤。”法伯知道，即使只治愈了成年人实体肿瘤中的一种，都会极大促进肿瘤学的变革。它将提供一条最坚实的证据，证明这是一场可以打赢的战争。

---

① 由于早期大多数抗癌药物都是细胞毒素，即能杀死细胞，所以治疗（杀癌）剂量与毒性剂量之间的界限极小。很多药需要非常小心地定量，避免产生未确定的但难以避免的毒性。

解剖学家的肿瘤

在20世纪60年代，需要相当大的勇气才能成为一名化疗师，也必须有勇气相信癌症最终会被药物击败。

——文森特·德威塔（Vincent DeVita）国家癌症研究所研究员（后任所长）

2004年2月一个寒冷的早上，24岁的运动员本·尔曼（Ben Orman）发现自己颈部有一个肿块。他当时正在公寓里看报纸，当他的手无意滑过脸的时候，在颈部摸到一个小肿包。肿块大约有一个葡萄干大小。如果使劲吸气，它就缩进胸腔。他没介意，心想不过是一个肿块而已，运动员对肿块早已习以为常——胼胝、膝盖肿胀、疮、隆起、擦伤经常在无意间发生。他继续读报纸，脑海中的疑虑消失得无影无踪。不管那肿块是什么，到时候总会消失的。

但是，肿块没有消失，反而长大了，一开始不易察觉，之后越来越明显，一个月之内从葡萄干大小长到了话梅大小。他能感觉到它在锁骨的浅窝那里。尔曼担心地来到医院的无预约诊所，分诊护士在她的记录上潦草地写上“颈部肿块”，在句末加了一个问号。

随着那句话，尔曼走进了陌生的肿瘤学世界，就像他的肿块那样，被古怪又空洞的癌症世界吞噬。医院的门在他身后开了又关，身穿蓝色消毒衣的医生撩起帘子走进来，用她的手在他的颈部上上下下摸了个遍。他很快做了一连串验血和X射线检查，之后是CT扫描和其他检查。扫描显示，他颈部的肿块仅仅是更大肿块的冰山一角。在外面的肿块下面，一连串的肿块从他的脖子一直延伸到胸部，在胸骨后面聚集成一个拳头大小的肿瘤。正如医学生学到的一首可怕的癌症顺口溜一样，位于前胸的肿块，分别以T开头的四种病：甲状腺癌（thyroid cancer）、胸腺癌（thymoma）、畸胎瘤（teratoma）和恶性淋巴瘤（terrible lymphoma）。根据年龄以及肿块暗淡致密的外形来判断，尔曼的症状几乎肯定是其中最后一种了——淋巴瘤，淋巴结的癌症。



在尔曼来看病不到两个月后，我见到了他。他当时正坐在候诊室，读着一本书（他痴迷的样子，像运动员一样，几乎是竞技一般地阅读，常常一周就读完一本）。自他看急诊之后的八周内，他已经做了一次PET扫描[1]、看了一位外科医生、进行了一次颈部肿块活检。正如预料，肿块是淋巴

瘤，是一种少见的淋巴瘤变异体，叫作霍奇金病（Hodgkin’s disease）。

之后有了更多的消息：扫描显示，尔曼的癌症完全限于上半身的一侧。他没有产生任何一种偶尔会伴随霍奇金病出现的可怕症状，如体重下降、发热、寒战或盗汗。在一个从I到IV的分期系统中（后面加上A或者B表示是否伴有神秘的症状），他被归在病程中相对早期的阶段——IIA级。这是一个残酷的消息，但是那天早上在候诊室进进出出的所有病人当中，这种病情的预后却可能是最好的。在强化疗程后，他有很大的机会（高达85%的可能）被治愈。

我告诉他：“强化疗程，我是指几个月，甚至可能会延长到半年。会以周期方式给药，在中间我们可能还得检查血细胞计数。”每三周，尔曼的血液细胞数量刚刚恢复的时候，就要从头开始一整轮的循环，永无止境的化疗。

他会从第一轮疗程开始脱发。几乎可以肯定他永远不能生育了。可能在白细胞数减少到接近零的时候，会产生危及生命的感染。最不幸的是，化学药物可能会在未来导致第二次癌症。他点点头。我看着这些图景在他的脑中快速扩散，直到达到了最大影响。

我满怀歉意、结结巴巴地抓了一个比喻：“这将是一场拉锯战，一次马拉松。但我们会跑到终点的。”

他再一次沉默地点头，好像已经明白了。



一个周三的早上，在我和尔曼见面不久后，我乘公交车横穿过波士顿，到达纳-法伯癌症研究所去见我的病人。我们大多把这家研究所简称为“法伯所”。西德尼·法伯活着的时候声名远扬，死后更备受尊崇：以他命名的“法伯所”现在是一座巨大的16层混凝土迷宫，里面塞满了科学家和内科医生，是一家综合的实验室，兼诊所、药房、化疗机构。它有2 934名员工，数十间会议室，大量实验室，一间洗衣房，四部电梯以及许多图书室。原来地下的实验室早已被周围伟岸的建筑物群所淹没。“法伯所”像一座巨大的精雕细琢的中世纪圣殿，永久地获得了它的神圣地位。

你一走进新楼，就会看到门厅里法伯的油画像，带着他典型的半忧郁、半微笑的表情注视你。楼里四处都记录着他的点点滴滴。通往研究人员办公室的走廊里，仍然悬挂着他曾为吉米基金会定制的卡通“肖像画”：白雪公主、匹诺曹、小蟋蟀、小飞象。我们用来进行活检的骨髓针，看上去像来自另一个时代的产物；可能它们曾在50年前被法伯或他的某个研究生磨砺

过。漫步在这些实验室和诊室，往往会让人觉得随时会闯进癌症的历史。一天早上，我果然就碰到了：在赶电梯的时候，我猛地撞上了一位坐着轮椅的老人，我起初以为他是病人。但后来发现他就是汤姆·弗雷，这里的荣誉教授，正打算去16层他的办公室。

那天早上我的病人是一位76岁的妇女，叫作比阿特丽斯·索伦森（Beatrice Sorenson）。她喜欢别人叫她碧（Bea），总让我想起在自然史教科书上读到的那些能承担自身十倍体重的负载或跳跃到自身五倍高度的小昆虫或小动物。她小得不可思议：体重大约29公斤，身高135厘米左右，骨架精细，容貌好似小鸟，整体看起来像是冬天的一根小树枝。然而，与她娇小的外形不同，她个性坚强，轻盈的身体与强悍的灵魂互相平衡。她曾参加过海军，在两次战争中服役。即使我在高高的检验台上，面对她依然感到敬畏与谦卑，好像她在精神上俯视着我。

索伦森患有胰腺癌。2003年夏末，肿瘤被偶然发现，当时她腹痛腹泻，做了CT扫描，发现胰腺末端有一个四厘米大小的固态结节。（现在想想，腹泻可能与之无关。）一位勇敢的医生曾尝试切除手术，但切除的边缘仍存在一些肿瘤细胞。即使在肿瘤学这个本身就悲哀的学科中，这个没有被根除的胰腺癌，也被认为是悲哀中的悲哀。

索伦森的生活发生了翻天覆地的变化。她一开始就告诉我："我想与它抗争到底。"我们努力抗争，整个初秋，我们用辐射轰击她的胰腺，杀死肿瘤细胞，然后用5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil）进行化疗。在整个疗程中，肿瘤细胞一直在长。冬天，我们转而开始使用一种叫作"吉西他滨"（gemcitabine）又叫"健择"（Gemzar）的新药。肿瘤细胞不但对新药没什么反应，反而是在愚弄我们似的，进而向肝脏转移，让索伦森很痛苦。有时，我们干脆觉得不用任何药物也许会更好。

索伦森那天早上来到诊所，想看看我们是否能提供些其他建议。她穿着白色短裤和白色衬衫，薄纸般的皮肤上满是干纹。她可能哭过，但她的脸像密码一样，令我无法解读。

她的丈夫请求道："她什么都能试，任何方法都行，她比看上去强壮多了。"

但不论她有多么坚强，已经没有别的办法能尝试了。我低头看着自己的脚，无法面对这个明显的问题。主治医生坐在椅子上不安地动来动去。

比阿特丽斯最终打破了尴尬的沉默。她耸耸肩，茫然地看着我们："很抱歉，我知道我们已经到了终点。"

我们难为情地低头不语。我猜这并不是第一次由病人来安慰无计可施的医生。



分别在两个上午，我们看到了两个肿块。这是两种截然不同的癌症化身：一种几乎肯定能治愈，而另一种必然走向死亡。在希波克拉底天真地创造了包罗万象的术语“karkinos”近2 500年之后，现代肿瘤学对癌症的分类并没有进步多少。尔曼的淋巴瘤和索伦森的胰腺癌，当然都属于“癌症”，都是细胞的恶性增殖。但这两种病的病程轨迹和“人格”实在是大相径庭。即使用同一个名字“癌症”来称呼它们，都感觉像是犯了某种医学上的时代错误，就好比在中世纪，人们习惯使用“apoplexy”形容任何形式的中风、出血或癫痫。我们像希波克拉底一样，天真地把肿胀的东西都归为肿块。

无论天真与否，20世纪60年代，正是这种笼统的归类，断然地、不可改变地认为在多样化的各种癌症之下，潜在的共性信念激励了拉斯克派。肿瘤学追求统一性的真理，那种1962年法伯所倡导的“普世性治疗”。如果20世纪60年代的肿瘤学家在想象一种能治疗所有形式的癌症的通用疗法，那是因为在他们的想象中，就有一种疾病统称为“癌症”。这种信念是这样的：只要治好其中一种，就会不可避免地走向下一种癌症的治愈，依次类推，像一个链式反应，直到整个邪恶大厦像多米诺骨牌一样倾倒。

那种一把大锤最终彻底击毁一种大病的设想，给内科医生、科学家和癌症游说者重新注入了活力和能量。对于拉斯克派人士来说，这是整合的原则、信念的秉承，一座吸引他们所有人唯一的灯塔。的确，拉斯克在华盛顿寻找到的癌症政治整合（由一位医生或科学家带领的单一机构和单一的资金来源）依靠的是一种更深的理念，一种医学上的团结一致；认为癌症是单一的疾病、一块巨石、一种单一而集中的故事。如果没有这种宏大、包罗万象的故事，玛丽·拉斯克和西德尼·法伯无法想象这样一场系统性的、有目的的战争。



那天晚上把本·尔曼送到诊所的疾病——霍奇金淋巴瘤，本身在癌症世界中现身较晚。他的发现者托马斯·霍奇金（Thomas Hodgkin）是19世纪英国解剖学家，人又瘦又矮，留着铲状小胡子，长着弯得惊人的鼻子，看起来像一位从爱德华·李尔（Edward Lear）的诗中走出来的人物。

1798年，霍奇金出生在伦敦城外的一个小村庄里，来自本顿维尔一个基督教贵格派家庭。他是个早熟的孩子，很快成长为更加早熟的年轻人。他涉猎广泛，从地质到数学再到化学都轻松掌握，兴趣变化无常。他拜过地质

学者为师，后来自己做了药剂师，最后获得爱丁堡大学的医学学位。

一次意外事件诱使霍奇金进入了病理解剖学世界，带领他走向“即将以他的名字命名的疾病”。1825年，伦敦的圣托马斯和盖伊医院（St. Thomas’and Guy’s Hospital）因人事问题一分为二：盖伊医院和它的新对手圣托马斯医院。这次分手就像很多离婚事件一样，立刻引发了分割财产的恶毒争端。这里的“财产”是一批可怕的馆藏：医院里珍贵的解剖标本——用甲醛泡在瓶子里的脑、心脏、胃、骨骼，这些储藏都是医院的教学用具。圣托马斯医院拒绝交出这些珍贵的标本，于是盖伊医院开始忙乱地筹建自己的解剖博物馆。霍奇金刚刚从第二次巴黎之行中归来，在那里他学会了如何准备和解剖尸体。他立即被盖伊医院聘用，为新解剖馆收集标本。这项工作提供的最有创意的学术奖赏，可能就是他的新职位：博物馆馆长及死尸检查员。

霍奇金为证明自己是一位杰出的尸检员、一位有魄力的解剖馆馆长，几年中他存储了上百份标本。收集标本是一项相当普通的任务；霍奇金的特殊才能是管理它们。他不但是图书管理员，也是病理学家，他发明了自己的病理学分类。如今，他最初用来储存收藏品的建筑已经损毁无遗。但是新的博物馆，仍展示着他原有的标本，成了一道奇观。位于高大建筑的深处，有四个房间围着中庭，这是一个钢铁和玻璃构造的巨大宝盒。你进门迈上楼梯，就会发现自己置身于一系列如瀑布般落下的展览柜之中。沿墙摆着一排排装满甲醛的罐子：一排是肺，另一排是心，还有脑、肾、骨等等。这种管理病理解剖物的方法，即通过器官分类，而不是按日期或疾病分类，在当时是一种新启示。霍奇金通过这种方式达到在概念上居住在人体里，并在人体内随意爬进爬出，同时注意到器官和系统的关系，逐渐，他发现自己能够凭直觉认出模式中的模式，有时甚至不需要进行特别的登记。

1832年初冬，霍奇金宣布自己收集了一系列尸体，大多数是年轻男子的，他们有着奇怪的系统性疾病。正如他所说，这些疾病有一种“特殊的淋巴结增大”的特点。如果仅凭肉眼观察，这种增大很可能被认为是肺结核或梅毒导致的，这些是当时较常见的会产生腺体肿大的疾病。但霍奇金坚信自己遇到的是一种全新的疾病，一种发生在这些年轻男子身上、未知的独特病状。他在论文《论淋巴结和脾的一些病态表现》（On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen）中详细记载了七具有这种现象的尸体，并把它呈交给内外科学会（Medical and Chirurgical Society）。

这位年轻执拗的医生把旧的肿胀放入新的病理瓶中的故事，并没有引起很大的反响。据说，学会里只有八个人参加了这次讲座。散场后他们默默地鱼贯而出，甚至懒得在落满灰尘的签到簿上留下大名。

霍奇金本人也为自己的发现感到有点尴尬。他写道："病理学论文如果没有辅助治疗的建议，不论治本还是治标，就可能被认为是没有价值的。"仅仅描述一种疾病，不提供任何治疗建议，对他来说似乎是一次空洞的学术练习、一种知识的浪费。在发表论文之后，他很快远离了医学。1837年，他与上级发生了一次相当激烈的冲突，随后辞去了盖伊医院的职位。接着，他在圣托马斯医院做过短暂的馆长——这是一次注定失败的重操旧业。1844年，他完全放弃了学术实践。他的解剖研究也慢慢地停止了。

1898年，霍奇金去世大约30年后，澳大利亚病理学家卡尔·斯滕伯格（Carl Sternberg）在用显微镜查看病人腺体的时候，发现一种特殊的细胞在盯着他：一种巨大、无序的细胞，有着裂开的、带着分成双叶的细胞核，模样像"猫头鹰的眼睛"一样，在淋巴的树林中阴沉地望着他。霍奇金的解剖分析终于有了最终的细胞解答。这些如猫头鹰眼睛般的细胞，就是恶性淋巴细胞，也是癌变的淋巴细胞。霍奇金病是一种淋巴结的癌症——淋巴瘤。



霍奇金可能对自己仅能对该病做描述而感到失望，但他低估了仔细观察的价值——他坚持不懈地独自研究解剖学，结果偶然发现了这种形式的淋巴瘤所具有的最为重要的启示——霍奇金病有一种独特的倾向，会一个一个渗入附近的淋巴结。其他癌症则可能更不可预测，正如一位肿瘤学家所说，更"变化莫测"。比如肺癌，可能从在肺部的一个针状肿瘤开始，之后自我释放，突然转移到脑部；胰腺癌因喷雾般地把恶性细胞送入遥远的骨骼和肝脏而恶名昭著。但这位解剖学家发现的霍奇金病在解剖学上是驯良的，它好像会以精确、有序的速度，从一个相邻的淋巴结移动到下一个，从一个腺体到另一个腺体，从一个区域到另一个区域。

这种从一个淋巴结局部扩散到另一个淋巴结的倾向，使得霍奇金病在癌症史上独树一帜。霍奇金病是恶性疾病的另一个混杂体。如果说法伯的白血病占据了液态癌症和固态癌症之间的模糊边界，那么霍奇金病就占据了另一个古怪的边界，它是一种介于局部癌症与系统性癌症之间的疾病——霍尔斯特德对癌症的见解即将转变成盖伦的见解。



20世纪50年代早期，在加利福尼亚一次鸡尾酒会上，斯坦福大学的一位放射学教授，亨利·卡普兰（Henry Kaplan）偶然听到一个要建直线加速器的计划，供斯坦福的物理学家使用。直线加速器是X射线管发展到极端的形式。像传统的X射线管一样，直线加速器也把电子对准目标发射，产生高

强度的X射线。然而，与传统X射线管不同的是，直线加速器向电子灌输了大量的能量，使他们在撞击金属表面之前，就拥有极快的速度。它产生的X射线具有极强的穿透性，强到不仅能穿过组织，还能使细胞灼伤死亡。

卡普兰曾在国家癌症研究所接受训练，在那里学习了用X射线治疗动物的白血病，但他的兴趣渐渐转向人类的实体瘤——肺癌、乳腺癌、淋巴瘤。他知道，固态癌症可以用射线进行治疗，但癌症的外表面如同它的名字源于螃蟹的外壳一样，先要深入地穿透它，才能杀死癌细胞。直线加速器所产生的这种尖锐、密集、刀刃一样的射线，也许能让他达到深埋在组织里的肿瘤细胞。1953年，他说服斯坦福的一个物理学家和工程师小组，为医院量身定做了一台直线加速器。1956年，这台加速器被安装在旧金山的一座拱顶仓库里。卡普兰从附近汽车修理厂借来起重机，亲自穿梭在菲尔莫街和传教山庄之间的车流中，把加速器的巨大防护铅块运回仓库。

卡普兰现在可以透过铅块上面的一个小针孔，直接指挥微小、定量的强力X射线——成百万电子伏的能量集中爆发，能撕裂、杀死任何癌细胞。但是，要选择哪种形式的癌症作为目标呢？如果说卡普兰曾在国家癌症研究所学到过什么的话，那就是只要关注一种疾病，就能进入整个疾病的宇宙中。卡普兰在他的目标中所寻觅的特性，是相当明确的。由于直线加速器只能把杀灭光线聚焦在局部，那么它的目标就应该是一种局部癌症，而不是系统性癌症。白血病不在考虑之列。乳腺癌和肺癌都是重要的目标，但二者都是不可预测的、易变的疾病，有着神秘且系统的扩散倾向。卡普兰一双慧眼，很快扫过恶性肿瘤的世界，最终把目光停留在最自然的目标上——霍奇金病。



国家癌症研究所的前高级临床医生乔治·卡尼洛斯（George Canellos）靠在椅子上，对我说："亨利·卡普兰就是霍奇金病。"当时，我们坐在他的办公室里，他在一堆手稿、论文、文献、书籍、目录和报告中到处翻找，从他的档案中抽出卡普兰的照片。照片中的卡普兰戴着蝴蝶领结，在国家癌症研究所盯着几打论文；另一张照片上他穿着白色外套，站在斯坦福的直线加速器旁，离他鼻子几英寸的地方就是500万伏的加速器探针。

卡普兰并不是第一位用X射线治疗霍奇金病的医生，但他肯定是最坚持、最有系统性和最专注的医生。20世纪30年代中期，瑞士放射学家雷内·吉尔伯特（Rene Gilbert）展示了放射能有效、神奇地消灭霍奇金病的肿胀淋巴结。但吉尔伯特的病人们在治疗后都会复发，而且常发生在紧邻放射区域的淋巴结里。多伦多总医院（Toronto General Hospital）的一位加拿大外科医生威拉·彼得斯（Vera Peters）进一步深入吉尔伯特的研究，再扩大放射范围，让X射线不仅照射一个肿起的淋巴结，而是整个区域的淋巴

结。彼得斯管这个策略叫“扩大野放疗”。1958年彼得斯在分析她治疗的一组病人的时候，观察到扩大野放疗能显著增加霍奇金病早期患者的长期生存率。然而彼得斯的数据是基于对以前被治疗病人的历史分析回顾而来的。历史上的序列会使结果偏倚，原因是医生对病人疗法的高度选择性，还有他们只计算做过的最好的结果，所以彼得斯需要更严格的医学实验，一次随机临床试验。

除了彼得斯，卡普兰也意识到扩大野放疗能减少复发，提高生存率，甚至也许能治愈早期的霍奇金病。但他缺少正式论据。1962年，亨利·卡普兰受到一位学生的质疑，遂着手证明自己的观点。

卡普兰设计的试验，迄今仍高居经典实验之列。在第一套叫作“L1”的试验中，他分配了同样数量的病人到“扩大野放疗”和局限的“相关野放疗”，并绘制了未复发存活曲线。答案非常明确。扩大野放疗，也被另一位医生描述为“细致的放射疗法”，大大降低了霍奇金病的复发率。

但卡普兰知道，复发率降低并不等于治愈。因此他更加深入地进行研究。两年后，斯坦福小组开始进行更大规模的放射，包括主动脉周围的淋巴结。主动脉是从心脏通出的粗大弓形血管。在这里，他们引入了一种创新的方法，后来证明对他们的成功起到了关键作用。卡普兰知道，只有那些患有局部霍奇金病的病人，才可能从放射疗法中获益。而为了真实检验放疗的效果，卡普兰意识到，他可能需要一组严格限制的病人——病人的霍奇金病必须只涉及几个相邻的淋巴结。为了排除淋巴瘤体内散布更广泛的病人，卡普兰设计了一套强效的系统测试，对病人的疾病进行分期，包括验血、详细的临床检查、一个叫作淋巴管造影术的检查程序（是一种专门为淋巴结进行CT造影技术的原始祖先），还有骨髓活检。即便如此，卡普兰仍不满意：他更加小心地开始进行探索性腹部手术，以及内部淋巴结活检，来确定只有限制在局部患病的病人才能加入他的试验。

放射线的剂量现在高得惊人。结果也同样令人满意。卡普兰甚至记录到了更长的生存期，已经延伸到了几十个月，然后是几十年。当第一批病人活过五年后，他开始揣测，或许有些人已经被扩大野放疗治愈了。最终，卡普兰的试验方法从旧金山的仓库走进了主流的临床世界。

但是，霍尔斯特德不就是前车之鉴吗？难道放射手术不会陷入同样的逻辑吗？即开拓越来越大范围的治疗，但病情每况愈下？为什么别人失败的地方，卡普兰能成功呢？

首先，因为卡普兰是对疾病早期的病人施用仔细、严格的放射治疗。并且在实施放射治疗之前，殚精竭虑地给病人分类。通过严格限定治疗的病人，卡普兰显著地提高了成功概率。

第二，他的成功，是因为他选对了目标。霍奇金病，在很大程度上讲是一种局部疾病。1968年，《新英格兰医学杂志》（New England Journal of Medicine）的一位评论员曾做出令人铭记的评论："在所有尝试治愈霍奇金病的努力中，最基本的一点是认为这些病例中，相当大一部分都是局部性的。"卡普兰极度严谨地处理霍奇金病本质性的生物学特征。如果霍奇金病的淋巴瘤在体内运动得更加随意，以及如果扩散的神秘区域更加常见的话（比如几种乳腺癌），那么卡普兰这种划分的策略即使附以不厌其烦的详细检查，也会从根本上注定失败。卡普兰并没有试图调整疾病去吻合药物，他学会了让药物去适和正确的疾病。

一丝不苟地把某一特别疗法匹配于有固定形式和具体分期的癌症，这一简单原则最终会在癌症治疗中得到其应有的评价。卡普兰意识到，早期、局部的癌症往往与广泛扩散的转移性癌症有内在的不同；即使同一类型的癌症也是如此。霍奇金病的近百个病例虽然在病理学上被划分为一个整体，却是近百种拥有共同主题的不同的变异体。癌症拥有狂暴的性情、个性和行为。生物学上的异质，要求治疗方法的不同；同样的治疗不能任意施加于所有病例。即使卡普兰在1963年就彻底明白了这一点，并把它作为治疗霍奇金病的原则，那一代肿瘤学家仍要花上几十年的时间，才明白同样的道理。

---

① PET指正电子发射断层扫描技术，是采用病人注射放射性物质之后扫描，也就是采用内放射扫描，主要观察有无肿瘤转移。——编者注

行进中的军队

现在，我们是一支行进中的军队。

——西德尼·法伯，1963年

下一步：完全的治愈，势不可挡。

——国家癌症研究所所长 肯尼斯·恩迪克特（Kenneth Endicott），1963年

为了寻求（在癌症中）长期生存，侵略性的多重药剂疗法扮演的角色远远没有被人弄清楚。

——R·斯坦（R. Stein），科学家，1969年

1963年夏末的一个午后，国家癌症研究所的资深研习员乔治·卡尼洛斯走进临床中心，看见汤姆·弗雷正在研究所的一块黑板上潦草地写着什么。弗雷穿着白色的长外套，正在罗列化学药品名单，并用箭头串联它们之间的关系。黑板的一边，是一列细胞毒素药物——环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、甲氨蝶呤。在另一边，是一列朱布罗德和弗雷想尝试治疗的新癌症：乳腺癌、卵巢癌、肺癌、淋巴瘤。连接黑板两边的是用粉笔画的线，把细胞毒素组合与癌症连接起来。乍一看，好像弗雷正在演算数学公式：A＋B杀死C，E＋F消灭G。

弗雷单子上的药，大体上有三个来源。有些比如氨喋呤或甲氨蝶呤，是科学家灵光乍现的产物（法伯通过猜测叶酸拮抗剂可能阻碍白血病细胞生长，发现了氨喋呤）。其他一些，比如氮芥或者放线菌素D，是机缘巧合的产物，比如人们偶然发现芥子气或土壤细菌能杀灭癌细胞。而其余的，比如6-巯基嘌呤，来自药物筛选工作——检测上千种分子并找到少数几种拥有杀灭癌细胞活性的药物。

有一个显著的共性把所有这些药物联系在一起，那就是它们都毫无例外是“细胞生长抑制剂”。比如氮芥会损伤DNA，杀死几乎所有正在分裂的细胞；它能优先杀死癌细胞，因为癌细胞分裂得最活跃。想要设计出一种理想的抗癌药物，必须要在癌细胞上鉴定出一个特殊的分子靶点，并且创造出一种化学药物来攻击这个靶点。但人们对癌症的基本生物学特性所知太少，事实上在20世纪60年代，想要找到这样的分子靶点是难以想象的。但是即使缺少这样的靶点，弗雷和弗雷瑞克也治好了一些患白血病的孩子。即使一般的细胞毒素，如果配以充足的活性剂量，都能以这种方式最终消

除癌症。

这种虚张声势的逻辑必然是一种催眠药。当时研究所里的另一位职员，文森特·德维塔（Vincent DeVita）写道："20世纪60年代，新一代癌症研究员曾想解决一个共同的问题，那就是细胞毒素化疗是否有能力治疗任何一种晚期恶性肿瘤。"对于弗雷和朱布罗德来说，回答这个"共同问题"的唯一方法，就是运用越来越多的组合化疗设备，来对抗另一种癌症——这次是一种固体肿瘤——这将让他们重走探究白血病的进程。如果这种疗法能对另一种癌症产生效果，那么毫无质疑，肿瘤学已经发现了对付共同问题的通用解决办法。那时，一种疗法就能治疗所有的癌症了。

但是要用哪种癌症验证这个原理呢？像卡普兰一样，朱布罗德、德威塔和卡尼洛斯同样把目光转向霍奇金病，这种处于固体与液体之间模糊的边界地带的癌症，也是一个介于白血病、肺癌或乳腺癌之间的踏脚石。卡普兰已经在斯坦福证明了霍奇金淋巴瘤可被精密地分期，那种局部疾病可以用高剂量的扩大野放疗治愈。卡普兰已经解开了一半的方程式：他曾用局部疗法和放射治疗治愈了只发生在局部的霍奇金病。如果转移性的霍奇金病能通过系统、强力的组合化疗法治愈，那么朱布罗德的"通用解决方法"就有可信度了。这样，方程就能被完全解开。



文森特·德威塔来自纽约混乱的扬克斯区，为人坦率、勇敢好斗，连续从大学和医学院拿到学位，并于1963年来到国家癌症研究所，一脚踏进了朱布罗德、弗雷和弗雷瑞克令人着迷的研究轨道。他将这些人采用的非传统方法称为"疯子做的癌症研究"，并立刻痴迷于此。这些人是癌症研究中的勇士，是发明了几乎能杀死病人的新药的杂技演员，玩的是死亡与孩子的游戏。他认为："一定要有人向怀疑派表明，只要用对了药就真的可以治愈癌症。"1964年初，他开始着手证明这些怀疑派是错误的。

德威塔领导第一个试验，就是检验强力组合化疗治疗晚期霍奇金病的四种药物——甲氨蝶呤、长春新碱（也叫作长春碱）、氮芥和强的松（一种叫作"MOMP"的强毒性鸡尾酒）。这次试验仅治疗14位病人；他们都入院治疗，被限制在隔离房中，防止血液中白细胞计数降低，引发感染危及生命。不出所料，这种治疗方法在国家癌症研究所受到了尖锐批评，这又是一次通往混合毒剂的死亡世界的飞跃。但弗雷出面，平息了批评，使这个项目得以继续进行。

1964年，德威塔进一步调整了疗法。甲氨蝶呤被一种更强力的甲基苄肼试剂所取代，治疗周期从两个半月延长到六个月。德威塔带着一组志趣相投的年轻研究人员，开始让晚期霍奇金病患者加入"新鸡尾酒疗法"的试验

中，这个试验叫“MOPP”。与淋巴母细胞白血病一样，霍奇金病是一种罕见疾病，但是研究者并不需要费力地找病人。晚期霍奇金病，往往伴随幽灵般的复发症，危及生命。青年男女（这种疾病通常会袭击二三十岁的男女）往往被作为没有治愈希望的病例送到国家癌症研究所来，因此他们就成了理想的实验对象。仅仅三年，德威塔和卡米洛斯共吸收了43位病例患者。其中9人按卡普兰的方法接受扩大野放疗，但不幸的是，疾病仍然无情地出现广泛扩散和转移。其他人则用特定的某些单一试剂来治疗。他们中无人对先前的药物有任何持续的反应。

因此，就像在他们之前更年轻的一组白血病团队一样，一组新的患者每两周在这家机构里出现，坐上临床中心的塑料椅，排队领取政府分发的饼干，等待试验药物的突袭猛攻。他们中最小的12岁，甚至还算不上是少年，但淋巴瘤细胞占据了她的肺和肝。一位13岁的男孩胸膜腔生出了霍奇金病，恶性液体压迫着胸腔和肺，让他呼吸困难。他们中年纪最大的是一位69岁妇女，霍奇金病堵塞了她的肠道入口。



如果VAMP的恐怖在于感染引发的死亡——孩子们倒在病床上戴着呼吸机，细菌在血液中流窜，却找不到任何白细胞，那么MOPP的恐怖则深入内脏，导致过度呕吐致死。伴随着治疗产生的恶心感是毁灭性的。它突然出现，强烈得几乎让人失神落魄，又突然减轻。许多病人，每两周要从附近的城市搭机过来接受治疗。飞机在空中颠簸飞行，药物在血液里左冲右撞，对很多人来说，这是一个比疾病更恐怖的噩梦。

反胃恶心仅仅是开始。随着德威塔不断推进组合化疗的进程，更复杂和新奇的折磨也相继出现。化疗会造成男性和一些女性永远失去生育能力。细胞毒素药物引起的免疫系统丧失会引发特殊的感染——一种由卡氏肺孢子虫（PCP）引起的罕见肺炎。第一例成人病例在一位接受了MOPP的病人体内发现。也许化疗最令人不安的副作用会在十年以后才出现。几位由霍奇金病治愈的年轻人，可能由于早期MOPP化疗，又出现了第二种癌症，它通常是一种有极富攻击性和抗药性的白血病。和放射线一样，细胞毒素化疗会变成一把双刃剑：一方面治疗癌症，另一方面引发癌症。

尽管存在明显糟糕的副作用，但在治疗过程之初，这种疗法还是收到了成效。几周内，很多年轻人体内明显肿胀的淋巴结消散了。来自伊利诺斯的一位12岁男孩，曾被霍奇金病折磨得死去活来，体重还不足23公斤；经过不到三个月的治疗，体重增长了一倍，身高也窜了大约60厘米。其他病人身上，霍奇金病对器官的残害也减轻了。胸膜积液慢慢清除，肠内的淋巴结消失了。几个月过去，组合化疗明显地取得了又一次的成功。半年后，43名病人中有35名得到了完全缓解。MOPP试验并没有对照组，但人们不

需要对照组就能看出效果。对于晚期霍奇金病患者而言，这种反应和缓解率是史无前例的。这种成功将会长期持续下去：一半以上的患者会被治愈。

即使早期并不相信化疗的卡普兰都表示震惊。他写道："有些晚期病人现在都毫无复发地活下来，多重药物化疗戏剧性地改变了先前被分到III期或IV期霍奇金病的预后。



1968年5月，MOPP试验上升到意料之外的强度，在淋巴母细胞白血病界也出了同样出乎意料的新闻。

弗雷和弗雷瑞克的VAMP疗法，受挫于一个奇怪而残酷的阶段。组合化疗治愈了大多数孩子血液和骨髓里的白血病，但是癌症却在脑内爆炸性地发作。1962年VAMP试验之后的几个月，这些患儿大多带着看上去无害的神经症状蹒跚着回到了诊所，但在一周或两周后，情况急转直下，突然死亡。曾经被广泛赞誉为国家癌症研究所成功典范的VAMP，反而变成了一场噩梦。在最初接受治疗的15位病人中，只有两人活了下来。在国家癌症研究所，曾经激励了最初研究的雄心和声势，如今走向了冷酷的现实。也许法伯的批评是正确的。也许淋巴母细胞白血病，最多只能暂时缓解，但永远不能治愈。也许最终，保守疗法才是最佳选择。

但是，许多肿瘤学家已经尝到了高剂量化疗的成功滋味，他们无法压抑自己的乐观情绪：万一是VAMP的强度还不够呢？如果化疗能够更进一步增强、更接近容忍极限呢？

这场争论的带头人是36岁的肿瘤学家唐纳德·平克尔（Donald Pinkel），他曾是法伯的弟子，被从波士顿招募到田纳西州的孟菲斯，筹建一个白血病项目。在许多方面，孟菲斯都是波士顿的反面。孟菲斯到处充斥激烈的种族压力和摇滚乐，南面是金粉大厦林立的恩赐之地，北边是严酷孤立的黑人居民区。孟菲斯骚动不安、无法预测、色彩缤纷、常年温暖，并且在医学上讲，是一个无人地带。平克尔的新医院叫圣犹大医院（St.Jude，很适当地以注定失败的守护神命名），是一座混凝土的海星状建筑，突兀在一片不毛之地的停车场上。1961年，平克尔来到这里的时候，医院还几乎不能运转，"没有过去的记录、资金不确定、大楼未完工、缺少医护人员和其他员工"。

尽管如此，平克尔仍然建立了一个化疗病房并投入运作，有护士、住院医生，还有受过培训的研究员专门管理有毒、易变的药物。平克尔小组远离纽约和波士顿的白血病研究中心，一心要超越其他所有白血病试验，要青

出于蓝，把高剂量的组合化疗推到极致。因此，平克尔在一次又一次的试验中苦心钻研，一步又一步接近耐受性的最大极限。平克尔及其同事对原有疗法进行了四项重要革新。

首先，平克尔解释说组合药物对引起缓解是必要的，却是远远不够的。也许我们需要组合的组合——六种、七种甚至八种化学毒素彼此混合搭配，以获得最大的效果。

第二，由于强力的化学药品无法打破血脑屏障，很容易引起神经系统的复发，也许需要把化疗药剂注射到浸入脊髓的液体，逐步灌入神经系统。

第三，或许仅用滴注法也是不够的。既然X射线能穿越血脑屏障，深入大脑，也许人们需要用高剂量的放射线照射颅骨，杀死脑内残余的癌细胞。

最后，正如李敏求在治疗绒毛癌时所发现的，也许化疗不应仅持续几周或几个月，像弗雷和弗雷瑞克做的那样，而应该坚持一个月又一个月，持续到两年，甚至三年。

从这些指导原则中产生出的治疗方案，正像平克尔的一位同事描述的那样，是“一次全面战斗”。首先，快速、连续地施用标准的抗白血病药物；然后，在确定的时间间隔下，将甲氨蝶呤通过脊髓穿刺注入脊髓；用高剂量的X射线照射大脑；之后，化疗由更高剂量的药物和交替的间隔期进行巩固，“使用最大耐受的剂量”。患者往往还需要抗生素和输血，通常连续进行几周。长达两年半的疗程中涉及多次辐射照射、大量验血、几十次脊髓穿刺、多次静脉注射药物——这是如此精确、高要求的策略，单单是为了正确地调整剂量和进行监测，都势必要牺牲几个病人才有可能做到。因此，有期刊拒绝刊出报道。即使在圣犹大医院，这种疗法也被认为毒性太强，年长的研究员了解其中的风险，不愿意冒险。因此，这个试验在平克尔的监督下，被分配给了相对年轻的内科医师。平克尔称其为“全面治疗”。

作为研究医师，我们称其为“全面地狱”。



2004年夏天，卡拉·里德走进了这样的地狱。化疗放疗接连不断，黑色浪潮一波接一波。她有几天在晚上溜回家（孩子们已经睡了，丈夫等她回来吃晚饭），第二天一早再回到医院。她失眠、掉发、没胃口，之后她失去了更重要的、无法形容的东西——她的心气儿、她的动力、她的意志。她如行尸走肉般在医院四处徘徊，拖着小小的步伐从输液室的蓝色塑料椅走到中间走廊的饮水机，然后挪着相同的步子走回椅子。她回忆道：“放疗

简直是最后一根稻草。我像尸体一样，一动不动躺在诊疗台上，脸上带着面罩，我常常怀疑自己是不是还能醒过来。”就连在卡拉治疗的第一个月里定期来波士顿看望她的母亲，在回到佛罗里达的家时也眼睛通红，筋疲力尽。

卡拉更深地缩回自己的世界里。她的忧郁固化为某种坚硬的甲壳，而她本能地钻了进去，把一切都关在了外面。她失去了朋友。在她刚开始看病的那几次，我注意到她常常带着一位快乐的年轻女性作为同伴。某天早上，我注意到那位朋友不见了。

我问道：“今天没有伴儿？”

卡拉扭过脸，耸耸肩。“我们吵架了。”她的嗓音有些无情和呆板，“她想被需要，我不能满足她的那种需要。现在不行。”

我尴尬不已，很同情那位走掉的朋友。作为卡拉的医生，我也同样需要被需要，需要得到承认，至少作为她战斗外围的参与者而被承认。但卡拉没有任何情感的能量来帮自己康复，当然更无余力去满足别人的需要。对她来说，同白血病的抗争已经变得非常私密、深入内心；我们这些在外围的其他人，都是幽灵般的旁观者：是在她头脑外徘徊的僵尸。她来就诊，都是以尴尬的沉默开始和结束。早上，她穿过医院进行另一次骨髓活检，尽管冬日的阳光散射在房间里，但我仍感到一丝寒意，一种接近同情但并非同情的沉重感。

检查，一项接着一项。卡拉的疗程已经持续了7个月，她一共来诊所66次，接受了58次血检、7次骨髓穿刺、几次骨髓活检。一位曾担任护士的作家把这种典型的“全面治疗”过程，按照患者涉及的检查如此描述下来：“从他确诊开始，埃里克的病持续了628天。其中1/4的时间，他不是躺在医院床上就是在看医生。他进行了超过800次血检，很多次的脊髓和骨髓穿刺，30次X射线，120次生化检查，输血超过200次。他的治疗中涉及至少20位医生，包括血液学家、胸腔医学家、神经病学家、外科医生、专科医生等，还不包括心理医生和几十位护士。”



平克尔及其小组是如何在孟菲斯说服四到六岁的孩子完成这个治疗程序的，我们不得而知。但是他做到了。1968年7月，圣犹大小组发表了最早的完全疗法的迭代治疗结果的初始数据。（平克尔小组在1968年至1979年间连续进行了8次试验，每次都对疗法做出了修改。）这次早期的试验，不过是一家医院对单组病人小型的非随机性尝试。但是忽略所有这些附加说明，结果仍是令人振奋的。孟菲斯小组总共治疗了31位患者。他们

中27名得到了完全缓解。复发中位时间（即在确诊与复发之间的时间，用于衡量疗效）延长到近5年，这是大多数法伯最早期患者最长缓解期的20倍。

但最重要的是，有13位病人（大约是原有病人的三分之一），再也没有复发过。他们停止化疗后，仍然活了下来。孩子们月复一月地回诊所复查。最长的缓解时间已经到了六年，是那个孩子生命的一半。

1979年，平克尔小组重访了用全面疗法医治了几年的整组患者。在八次相继的试验中，总共有278名患者完成疗程，停止了化疗。其中，约1/5的人复发了。任何人都能看出来，剩下的八成患者，在化疗后仍未复发，也就是说“治愈了”。平克尔在一篇评论文章中写道：“儿童急性淋巴性白血病，不能再被认为是不可治愈的了。我们不能再接受以缓解为目标的治疗方案。”

当然，他是在写给未来，但在一种更神秘的意味上，他也是在写给过去，写给那些曾深深怀疑白血病治疗，以及曾与法伯争论要让这些孩子“在平静中死去”的那些人。

---

① 1981年，在免疫缺陷的同性恋男子中自发引起了同样的肺炎，宣告了美国HIV流行病的到来。

② 虽然平克尔在波士顿曾受法伯指教，但后来他去水牛城的罗斯维尔癌症中心工作了数年，于1961年转去孟菲斯。

③ 罗斯维尔癌症小组，由纽约纪念医院的詹姆斯·霍兰德和约瑟夫·布尔切诺（Joseph Burchenal）领导，继续与平克尔合作完善白血病的治疗方案。

马车和马

我并不反对乐观，但我害怕自欺欺人的那种乐观。

——马文·戴维斯（Marvin Davis）论癌症“治疗”，

《新英格兰医学杂志》（New England Journal of Medicine）

趁热打铁的时候到了。

——西德尼·法伯致玛丽·拉斯克1965年9月

一次征服是巧合，但两次就足以说明问题了。1968年秋，当贝塞斯达和孟菲斯公布其重大试验成果时，癌症世界经历了一次地震般的转变。正如50年代晚期，德威塔回忆道：“想成为化疗医师，需要朴素而坚定的勇气……当然，这种勇气，就是坚信癌症最终会被药物打败。当然这需要证据。”

就在十年以后，有力的证据戏剧性地出现了。用高剂量化疗药物治疗淋巴母细胞白血病，被斥为生物学的一次侥幸成功；但治疗霍奇金的病时，同种策略的成功使它看上去像一个普遍真理了。德威塔写道：“一场革命已经展开。”国家癌症研究所所长肯尼斯·恩迪克特也表示赞同：“接下来的必然结果就是完全治愈。”

在波士顿，法伯以他认为最棒的方式对这一消息进行了庆祝——举行一次大型社交聚会。选一个有代表性的派对日期并不难。1968年9月，吉米基金会21岁了 ① 。法伯把这个日子重定为象征吉米的21岁生日，一个“癌症患儿”的成年礼。50年代，“多样俱乐部”曾在斯塔特勒饭店（Statler Hotel）门外放置吉米基金的棒球捐款箱；这一次，该酒店的帝国舞厅被盛装布置，准备一次大型庆典。宾客名单里包括了一直跟随法伯大放光彩的内科医生、科学家、慈善家和政治家。玛丽·拉斯克虽然不能参加这次盛会，但她派来了美国癌症协会的埃尔默·博斯特（Elmer Bobst）。朱布罗德乘飞机从国家癌症研究所赶来。肯尼斯·恩迪科特也从贝塞斯达赶来。

名单里明显缺了一个人，吉米本人，也就是艾纳·古斯塔夫森。法伯知道他的下落（法伯透露给新闻界，他还活着，而且活得很好），却刻意隐瞒了其他的消息。法伯坚持认为，吉米只是抽象的符号。真正的吉米回归了自己私密的隐居生活，在缅因州一个农场与妻子还有三个孩子生活在一起。他能重返正常生活是抗癌成功的一个标志。如今他已32岁。近20年以来，没人见过，也没人拍到过他的照片。

晚会的最后，咖啡杯被撤下的时候，法伯在夺目的灯光下走上舞台。他说，吉米诊所如今正处在“科学和医学史上最幸运的时代”。在全国，许多研究所和个人，以及综艺俱乐部、电影界、波士顿勇士队……红袜队、体育界、新闻界、电视及广播界都聚集到癌症的周围。法伯宣布，当天晚上在舞厅将要庆祝的，并不是某个人的生日，而是曾经围绕一种疾病而陷入重围的社群的诞生。

这个社群现在似乎已到了临近突破的时候。就像德威塔描述的那样：“治疗学拼图里丢失的一块——对系统性癌症的有效化疗”已经被发现了。只要找到正确的组合，高剂量的化疗组合药剂能治疗“所有的”癌症。一位作家写道：“如今，处方医生掌控着化学的兵工厂，点点滴滴都给他们巨大的力量……就像本世纪初，英勇的外科医生执掌的手术刀一样。”

这种系统性治疗的前景令肿瘤学家陶醉。同样，它也使共襄大计的政治力量兴奋起来。“战争”的意思是强大有力、充满渴望而又有扩张性，这个词抓住了抗癌运动的实质。战争需要战士、武器、士兵、伤员、幸存者、旁观者、合作者、战略家、哨兵和胜利。同样，在抗癌战争中，想在里边找到每一个比喻的实体并不难。

战争还需要清晰地定义敌人。即使无形的敌人，也被战争有形化、具体化了。因此，癌症这个形态不定的疾病，被重铸为一个单独的、巨大的实体。这是“一种疾病”。正像休斯敦肿瘤学家以赛亚·菲德勒（Isaiah Fidler）一针见血的描述：大家认为癌症具有“同一种病因、同一种机制和同一种疗法”。



如果说临床肿瘤学家曾把细胞毒素化疗混在一起，作为癌症治疗的统一疗法的话，那么癌症科学家就有自己的理论来推动研究 “一致的病因”，那就是病毒。这一理论的始祖是佩顿·劳斯（Peyton Rous），他是一位驼背、白发苍苍的鸡病毒学家，一直静静地栖息在纽约洛克菲勒研究所的实验室，直到20世纪60年代，他才从人们遗忘的角落中被拽出来。

1909年（注意这个时间：霍尔斯特德刚刚完成他乳房切除术的研究，尼利还没有为他“悬赏”的癌症治疗打广告），30岁的科学家佩顿·劳斯在洛克菲勒中心新建了他的实验室，人们带给他一只在背上长了肿瘤的鸡，这种黑白色的鸡是一种叫作普利茅斯洛克鸡（Plymouth Rock）的物种。它长了罕见的癌症，这对于别人来讲可能没什么，但是不屈不挠的劳斯争取到了200美元的拨款，来研究鸡的癌症。很快，他将这个肿瘤归类为恶性肉瘤，这是一种结缔组织癌症，菱形、狐狸眼状的细胞薄层侵入了肌腱和肌肉。

劳斯最初对鸡肉瘤的研究貌似与人类癌症相关甚少。20世纪20年代，人们已知的唯一致癌因素，就是环境中的致癌物，比如镭元素（想想玛丽·居里的白血病）或者有机化学试剂，比如我们知道石蜡和染料副产品能导致实体瘤。18世纪末，一位名叫波西瓦·帕特（Percivall Pott）的英国外科医生提出，阴囊癌这种在扫烟囱工人中流行的癌症，是由长期暴露在烟囱灰和烟雾中导致的。

这些观察结果产生了一种叫作“细胞突变假说”的癌症理论。这一理论主张：烟灰或镭元素这类环境致癌物会以某种方式永久改变细胞的结构，从而引发癌症。但是这种改变的准确性质仍不可知。显然，烟灰、石蜡和镭元素具有以某种方式，把细胞改变为恶性细胞的能力。但是，为何这么多种不同的损害，会在病理上转变成同一种损害呢？也许我们缺少的是一种更系统的解释，一种关于致癌作用更深刻、更基础的理论。

1910年，劳斯无意之间引发了大家对体细胞突变理论的质疑。他在用梭形细胞肉瘤进行实验的时候，把肿瘤细胞从一只鸡注射到另一只鸡体内，发现癌症能从一只鸡传递给另一只鸡。他写道：“我把普通家禽中的梭形细胞肉瘤繁殖到了第四代，很快，肿瘤生长、渗入、转移，并且一直保持纯种形态。”

这很稀奇，但仍然是可以理解的——癌症是一种源于细胞的疾病，细胞从一个生物体转移到另一个生物体，想必也会传播癌症。然而，劳斯无意间又发现了一个更加奇特的结果。他通过一系列过滤器过滤细胞[2]以后，把肿瘤从一只鸟转移到另一只鸟。劳斯本来以为肿瘤会停止传播，但是相反，肿瘤像幽灵一般，继续传播。有时甚至细胞越少，传播性越强。

劳斯断定，负责携带癌症的载体，并不是一个细胞，也不是环境致癌物，而是一些潜伏在细胞内的小颗粒。这些颗粒十分微小，能轻易通过大多数滤网，在动物体内持续地产生癌症。唯一具有这些性质的生物微粒，就是病毒。之后，他的这种病毒被称为劳斯肉瘤病毒（Rous sarcoma virus），简称“RSV”。



第一个致癌病毒RSV的发现，剧烈地冲击了“体细胞突变学说”，并引发了寻找更多癌症病毒的狂乱风潮。引起癌症的原因，似乎已被找到。1935年，劳斯的同事理查德·斯科普（Richard Schope）提出了一种乳头瘤病毒，能在白尾灰兔中引发疣状肿瘤。十年后，20世纪40年代中期，传来在鼠和猫体内找到导致白血病的病毒的消息，但仍没有在人体内发现一种真正致癌的病毒的迹象。

1958年，在近30年的努力后，辛苦的搜寻终于获得了一个重要成果。爱尔兰外科医生丹尼斯·伯基特（Denis Burkitt）发现了一种攻击性强的淋巴瘤（现在被称为伯基特氏淋巴瘤）在撒哈拉以南非洲一带的疟疾患儿中局部传播。这种分布模式暗示了一种传染因素。两位英国病毒学家分析了从非洲得到的淋巴瘤细胞，在其中发现了一种传染因子——不是疟原虫，而是一种人类癌症病毒。这种新的病毒被命名为艾巴氏病毒（Epstein-Barr virus），或者“EBV”。［我们对EBV这个名字可能更加熟悉，因为这种病毒能引发传染性单核细胞增多症（mono）。］

人类致癌病毒的总数现在达到了1。虽然这个数字微不足道，但是癌症病毒学说现在已经流传开了。一方面因为病毒在整个医学界是新的风潮。几百年来，病毒性疾病都被认为是不可治愈的；如今，有了预防的可能：1952年夏天出现的小儿麻痹疫苗已成为非凡的成就；癌症和传染病最终会重叠为同一病理本质的想法充满诱惑，让人无法抗拒。

1962年，《生活》杂志在封面上宣称：“癌症可能是传染性的。”劳斯收到了几百封来信，焦虑的人们询问暴露在致癌细菌或病毒中是否安全。这种推测很快演变成了歇斯底里和恐惧。有些人想，如果癌症会传染，为什么不把病人隔离起来阻止传播呢？为什么不像隔离肺结核和天花病人那样，把他们送进无菌病房或隔离间呢？一位女士坚信自己已经接触了一位咳嗽的肺癌病人，她写道：“我能用什么办法杀死癌症细菌？能用烟熏消毒房间吗？我是否应该退租，搬出去住呢？”

如果“癌症细菌”已经剧烈地感染了一个领域，那就是公众和研究者的想象空间。法伯成了此说的狂热信徒。20世纪60年代早期，国家癌症研究所在他的坚持激励下，开展了一个“专项病毒癌症计划”，这是在化疗研究项目之后，又一次形式明确地系统性寻找人类癌症病毒的计划。这项计划像滚雪球一般引起了公众关注，得到了巨大的支持。国家癌症研究所投资的实验室里，上百只猴子被接种了人类肿瘤，人们期待它们能成为研究、开发疫苗的病毒培养器。不幸的是，这些猴子没有产生哪怕一种癌症病毒，但这并没有影响人们的乐观情绪。在接下来的十年中，癌症病毒计划花掉了国家癌症研究所超过10%的预算——近5亿美元。相比之下，该所旨在评价饮食对癌症的作用的“癌症营养计划”，最起码是同等重要的一个课题，却只得到1/20的配额。

佩顿·劳斯被迎回科学的主流，而且被推崇到永恒的科学圣徒的地位。1966年，在被忽视了整整55年之后，他获得了诺贝尔生理学或医学奖。12月10日晚，在斯德哥尔摩的颁奖仪式上，他像一位复活的救世主一般站在领奖台上。劳斯在他的致辞中谈到，癌症的病毒学说还需要人们做更多的工作来细化。劳斯说道：“与产生肿瘤有关的病毒还相对较少。”但劳斯像斗牛犬一样捍卫这个学说，不愿意认输，他痛斥癌症可能由细胞内其他

原因引起的学说，比如基因突变。“有一个很受欢迎的解释，致癌基因导致体内细胞基因的改变，用术语称之为体细胞突变。但是当我们把大量的事实放在一起看时，就能果断地排除这个假设。”

他到处抱怨：“体细胞突变的假说产生了什么成果？……体细胞突变假说最重要的结果，就是它对研究人员的影响。对它的信徒人来说，它就像一剂镇静剂。”

劳斯提供了自己的镇静剂：病毒引起癌症的一个统一假说。他的许多听众没心情理会这些警醒和复杂性，只是渴望吞下他给的药。癌症的体细胞突变学说走到了尽头。研究环境致癌因素的科学家们必须重新解释，为什么镭元素或烟灰会导致癌症（病毒学家推测说，也许这些损害激活了体内的病毒）。



于是，两种肤浅的学说大胆地结合在一起，过早地形成了全面的理论。一方提供原因：病毒引起癌症（尽管绝大多数病毒都尚未发现）。另一方提供治疗：某种细胞毒素的组合药剂能治疗癌症（尽管大多数癌症的具体组合剂还没被应用）。

很明显，病毒致癌作用需要一个更深刻的解释：病毒这些在细胞中不断漂流的微小生物，是怎样引起如此大的细胞生理变化，使其变成一个恶性细胞的？细胞毒素化疗的成功，同样唤醒了一个基本问题：为什么这样一些相当普通的毒素，可以治疗某些类型的癌症，却对其他类型束手无策？

显然，在这一切的背后潜藏着一个更加基础的解释，能把因和果连接起来。因此，研究人员需要更多的耐心、勤奋和时间。1963年，国家癌症研究所所长肯尼斯·恩迪克特承认：“我们主导的项目，被人们嘲笑在了解病因之前就想找到疗法，就像把马车放在马前面一样。当然，我们还没有找到治愈癌症的方法。我们拥有几十种比项目开展前更好的化学药剂，但没有一种能引人注目。这些药能在某种程度上延长病人的生命、能让他们舒服一点，仅此而已。”

不过，拉斯克派没有时间对这种进展进行细致的说明；这驾马车必须去拉马了。法伯在给拉斯克的信中写道：“趁热打铁的时候到了。”一场全面大战的基础工事已经完工。现在需要做的，就是给国会施加压力，投入资金。1969年，玛丽·拉斯克在一封致国会的公开信中宣称：“从来没有组织过一次充足的资金支持这样大规模、有目的的（抗癌）行动。”

拉斯克的想法，得到了密苏里大学的药理学教授所罗门·贾伯（Solomon

Garb）的回应。1968年，贾伯出版了《治愈癌症：国家目标》（Cure for Cancer, A National Goal）一书，原本默默无闻的他一下子声名远扬。贾伯在开头写道：“这本书的主题是癌症研究的更进一步探索，以及巩固治疗和控制癌症的成果，这个时机已经到来……癌症成果的一个主要障碍，就是长期、严重的资金匮乏——而人们并没有广泛地认识到这一情况。然而，仅仅指出或者重复这件事是不够的；我们还需解释增加的资金怎么用、用在哪些项目上、为什么这些项目值得资助，还有从事工作的熟练科学家和技术人员从何而来。”

贾伯的这本书被形容为“进步的跳板”，这让拉斯克派人士欢呼雀跃。和法伯一样，医生的话才是最终的处方。贾伯如此精准地为拉斯克派人士主张的战略开了处方，这使他很快在他们眼中变成了一位救世主一样的人物。而他的书则成为了他们的《圣经》。

宗教活动和教派活动往往基于四个元素：一位先知、一个预言、一部经书和一个启示。到了1969年夏天，抗癌十字军已经获得了四个元素里的三个。先知是玛丽·拉斯克，这位女士曾带领着这支队伍走出20世纪50年代的黑暗荒野，在仅仅20年后，就让它在全国备受瞩目；预言则是儿童白血病的治疗，以法伯在波士顿的试验为开始，以平克尔在孟菲斯的惊人成就为终结；经书则是贾伯的《治愈癌症》。最后缺少的那个元素就是一个启示，一个能预示未来、夺得公众想象力的标志。就像其他具有伟大启示的精神一样，这个启示也会出乎预料地神秘降临。启示，的的确确，将从天而降。



1969年7月20日下午，美国东部时间下午4点17分，一艘15吨重的飞船无声无息地穿过冰冷、稀薄的月球大气层，降落在月球表面一处多石的玄武岩火山口上。一片广阔、贫瘠的风景，一片“壮丽的荒芜”，在航天器周围延伸开来。两名宇航员中的一位回忆道：“这瞬间震撼了我，那颗漂亮的蓝色小豆子就是地球。我举起拇指，闭上一只眼睛，我的拇指完全遮住了这颗行星。”

那颗豆子大小的蓝色行星在地平线上微微发光的瞬间，是一个让人盼望的时刻。1969年《时代》周刊报道：“对于刚刚在这个空间里存在了几百万年（在进化年表上只是弹指一挥间）、从太古森林走出、到登陆月球的一种生物而言，这是一项惊人的科学成就。从任何角度看，这都是对梦想成真的乐观假想的充分肯定。”

抗癌十字军团再也找不到比这对他们计划更好的时机了。登月是另一个“计划性”的成功案例，一个有计划、有目的、目标导向清晰、重心明确

的成就。当“阿波罗计划”的著名工程师，寡言少语的马克思·费格特（Max Faget）后来被问到登月的最大挑战时，他只能挤出一个词：“推进力。”给人的印象是，在月球漫步只是稍微有点技术含量的小舞步，并不比造一架强力喷气式飞机，扩大几十倍后直直地冲向月球更复杂。

载人登月那天晚上，在华盛顿、波士顿和纽约，拉斯克派人士被牢牢吸引在闪烁的电视屏幕前，目瞪口呆。他们也感同身受，和费格特一样，他们相信抗癌十字军缺少的元素正是某种推进力，即一种简单、内在的直接推动力，来扩大他们努力的规模和范围，直指治愈之方。

实际上，他们认为缺失的那个推进力已经找到了。抗击儿童白血病，还有更近的抗击霍奇金病的成功，都是这个原理的证明，成为对广阔未知世界的第一次探索。癌症和月球一样，同样是壮丽、荒芜的景观，但也是一片亟待发现的区域。在玛丽·拉斯克的信中，她开始把抗癌战争描述成攻克“内太空”（和“外太空”相对），这立即就把这两项事业联系到了一起。

于是登月成了抗癌十字军奋斗历程的一个转折点。过去，拉斯克派把他们大部分精力集中在对华盛顿的“政治”游说中；广告和海报直接展现在公众眼前时，也主要是教育性的。拉斯克派更喜欢幕后操作，比起公众的拥护，他们更想得到政府的支持。

但是到了1969年，政治风向改变了。玛丽·拉斯克的最强大支持者，阿拉巴马州议员李斯特·希尔，在参议院工作几十年后退休了。法伯在波士顿的盟友，爱德华·肯尼迪议员，深深卷入圭迪克岛丑闻（Chappaquiddick scandal）③，从而在立法政治中销声匿迹。拉斯克派现在成了双亲尽失的孤儿。拉斯克回忆道：“我们处在最糟的时候。我们回到了50年代早期在参议院里没有朋友的处境。我们不断地前进，但是得不到有效的支持。”

他们的声音在华盛顿消失了——在白宫得不到支持，在参议院里没有伙伴；拉斯克派被迫改变了他们的东征战略，从后台政治调遣变为前台的群众动员。现在回想起来，他们的战略转向正合时宜。阿波罗11号的成功，可能戏剧性地影响了拉斯克派对于自己计划的看法，但是，更重要的也许是，它给大众的科学观带来一次地震般的巨变。就像月球已经被征服了一样，癌症也能够被攻克，毋庸置疑。拉斯克派编造了一个词来形容这种比喻。他们称之为抗癌的“登月计划”。

---

① 吉米基金成立于1948年5月。1968年9月是它运行的第21个年头。这个吉米基金的“生日”是由法伯随意决定的。

② 这些过滤器是由一些精致的细胞滤网做成的，直到细胞从混合液中被清除

出去，剩余的是从细胞分离出的滤液。

③　　1969年7月，肯尼迪和一位助选员的车，突然从玛莎葡萄园大桥坠入水中，淹死了他的同伴；肯尼迪因离开现场而被控谋杀罪，但最终得到了缓刑。

抗癌的“登月计划”

战后，政府对于科学的态度恰如其分。没有诸多可见的意图，但是非常严肃，仅仅十年多一点的时间里，科学就被提升到一个非同凡响的国家政策层面；现在地位有了，但我们却不确定该怎么做。

——威廉姆·克里（William Carey），1963年

圣诞老人“尼克松”最近给了我们什么？

——《纽约时报》，（New York Times）1971年

1969年12月9日，一个寒冷的周日上午，《华盛顿邮报》刊登了一幅整版广告 ① ：

尼克松先生：

您能治愈癌症。

如果在天堂能听到祷告声，那么听到最多的就是：

“亲爱的上帝，求你了。不要是癌症。”

但是，仅去年就有超过31.8万美国人死于癌症。

今年，总统先生，您掌控着开启终结这个诅咒的权利。

当您被预算痛苦折磨时，我们请求您记起那31.8万美国人的痛苦，还有他们家人的痛苦。

……我们冀求更好的前景，更合理的资金分配，以拯救每年那几十万条生命。

……美国癌症协会的前任主席，西德尼·法伯医生相信：“我们离治愈癌症咫尺之遥。我们缺少的只是那种把人类送上月球的意志、经费和全面计划。”

……总统先生，如果您让我们失望，那您会看到：

现在活着的美国人中有1/6，也就是3 400万人会死于癌症，除非找到新的癌症疗法，否则，还有1/4，也就是5 100万美国人会在将来患上癌症。

我们再也承受不起了。

和这些文字搭配在一起的，是一幅极具震撼力的图片。一堆癌症细胞任意地聚集成团，从报纸底部贯穿全版。这些细胞有些从团块上剥落，形成转移性的小颗粒，在文字间四处喷洒。癌症（cancer）中的字母“e”和“r”被这些细胞吞没了，就像乳腺癌把骨骼穿透一般。

这张图片触目惊心，令人难忘。细胞力透纸背，几乎狂躁地到处翻滚。它们以催眠般的力量分裂着；它们在人们的想象中转移着。这是癌症的本来面目——赤裸、惨然而夸张。

《纽约时报》的广告，标示出癌症史上一个开创性的十字路口。在它的影响下，癌症终于从朦胧的医学内部走进公众的视线，成为全美和国际瞩目的疾病。这个时代不再悄悄地讨论癌症。癌症出现在报刊、书籍、剧院和电影中：1971年《纽约时报》有450篇文章中提到癌症；亚历山大·索尔仁尼琴的《癌症楼》一书中，描述了前苏联的一家癌症医院的情景；1970年的电影《爱情故事》（Love Story）演绎了一位死于白血病的24岁女孩；1973年的电影《战鼓轻敲》（Bang the Drum Slowly）表现了一位被诊出霍奇金病的棒球手的故事；《布莱恩之歌》（Brian’s Song）则讲述了死于睾丸癌的芝加哥熊队明星布莱恩·比克（Brian Piccolo）的故事。报纸杂志的专栏和读者来信尽是关于癌症的话题。一位男子写信给《华尔街日报》，描述他儿子被诊出癌症时，全家如何“陷入麻木的痛苦”。一位病人做完乳房切除术后写道：“癌症改变了你的生活，改变了你的习惯……一切都被放大了。”

回溯往事，在那种放大中还有一种深层的共鸣——仿佛癌症已经击中了民众灵魂中震颤的焦虑。一种疾病如此强力地潜入一个时代的想象力，往往是因为它触动了那种想象力中潜在的焦虑。20世纪80年代，艾滋病（AIDS）如此大规模地出现，某种程度上是因为这是一个被性和自由困扰的时代；在西方国家原本就为全球主义和社会接触传染忧心忡忡之时，传染性非典型肺炎（SARS）一时间又掀起了对于全球扩散传播的恐慌。每一个时代都将疾病投射在自己的想象中。社会就像身心枯竭的危重病人一样，把医学的苦难匹配给心理的危机；当一种疾病触碰到这样一个内部和弦时，往往是因为这种共鸣早就在震颤了。

癌症也是如此。正如作家、哲学家勒娜特·莎乐克（Renata Salecl）所描述：20世纪70年代“对于这个恐怖对象的认知发生了一次重大的转变”，一次由外转内的进程。50年代，在冷战的困境之中，美国人全神贯注于来自外部毁灭的恐惧：原子弹和核弹头、水库中的毒水、共产主义军队，还有来自外太空的入侵者。社会的威胁被认为是外部的。作为流行文化中焦虑的温度计，恐怖电影刻画了外星人入侵、脑部寄生虫和盗墓偷尸的剧情：

比如《它来自外太空》（It Came from Outer Space）或《X星来客》（The Man from Planet X）。

到了70年代早期，焦虑的所在之处就像莎克乐的“恐怖的物体”一样，戏剧性地由外部转向了内部。腐烂、恐怖，生物衰变和与之相伴的精神衰退，如今重新回到了社会本体的内部，引申开来，是回到了人类的体内。美国社会仍处于惊慌中，但这一次，这种恐惧来自内部。恐怖电影的名字就反映了这种转变，比如《驱魔人》（The Exorcist）、《毛骨悚然》（They Came from Within）。

癌症正是这种内部恐惧的典型。它是从内部出现的终极敌人——一个横行霸道的细胞，从人的身体中爬出来，从内部占据了整个身体，这是一个体内的“异形”（alien）。一位专栏作家写道：“原子弹”（the Big Bomb）被“癌症”（the Big C）代替了。

“我成长在20世纪50年代，那是原子弹的时代。炸弹属于战争时期出生的那一代孩子……但我们的恐惧变幻无常。似乎，在没有任何原因的情况下，我们丢掉了核弹恐惧症。现在，癌症代替这种恐惧袭击了人类。我认识的孩童们似乎认为，死亡并不是来自于原子弹的一声轰响，而是来自肿瘤……癌症成为人类的困扰，他们感觉灾难可能不是由有目的的公共政策引起的，可能是由一种意外、随机的疏忽造成的。”

这些隐喻的变迁比拉斯克派想象得更加强大、更加普遍而且更有影响力。《时代》周刊的广告表现了权力的一种战略调整。拉斯克派代表“几百万美国人”致信总统，完成了一次出色的战略性回转。过去，他们曾请求国家为癌症拨款。现在，他们请求国家发起一次更加协调的对癌攻击。此时，他们发现在公众的想象中，自己已经被赋予了很大的权力。癌症治疗成为美国梦的一部分。一位观察家告诉历史学家詹姆斯·帕特森（James Patterson）：“反对花费巨资抗击癌症”，就是“反对母亲、反对苹果派、反对国旗”。在美国，即使对于总统来说，这三样也是难以忽略的“三巨头政治”。



理查德·米尔豪斯·尼克松总统缺乏耐心，但精力充沛、目标明确，因此他自然偏爱急切、积极、目标明确的计划。科学这种对于费解的真理的开放式探索让他困惑。尼克松经常抱怨，科学家对于科学管理“什么都他妈的不懂”。他也不是很赞同对于科学经费的无限制投入。科学家被政府增加的大笔经费养肥了，这些人已经变得自大又狭隘（常常被尼克松政府称为“书呆子”或者“混蛋”）。尼克松希望他们“好自为之”。

尼克松所说的“好自为之”意味着把科学的控制权从学术界的“书呆子”手中夺回来，交给科学官僚的新领导者，也就是能把纪律和责任带进科学的科研管理者。尼克松更换了科学顾问——加州理工学院博学、老派的原子物理学家李·杜布里奇（Lee DuBridge）被换成来自贝尔研究实验室冲动、急性子、工程师出身的管理者艾德·大卫（Ed David），这次更换主帅是对科学界发出的一个“请好自为之”的信号。大卫是第一位出身工业实验室，并且与大学没有关系的总统科学顾问。他的使命是使科学研究有效进行、重新定位，让它为明确的国家目标服务。科学家需要的，也是公众需要的，并不是一个（范内瓦·布什所说的）“永无止境的前沿”，而是一个有实际领域和明确目标的学科。

拉斯克的工作就是改变那些已改变的人。1969年，玛丽·拉斯克展示了她的战略天赋，提出创立一个“中立的”专家委员会，称作 “征服癌症委员会”（Commision on the Conquest of Cancer），为总统提出最有效的战略意见，以便发起对癌症的系统进攻。她写道，这个委员会应该“包括空间科学家、企业家、管理者、规划人员和癌症研究专家……委托他们不惜一切代价地为美国国会描绘征服癌症的可能”。

当然，拉斯克确保了这个委员会（最后被称为顾问组）一点也不中立。它的成员是精挑细选出来的，全部都是拉斯克的朋友、同路人和同情者，是一群献身于抗癌战争的男女。西德尼·法伯，还有德克萨斯州参议员拉尔夫·亚伯勒（Ralph Yarborough，他和李斯特·希尔一样，是拉斯克在国会里最老的盟友之一）被选作联席主席。所罗门·贾伯由于他的书而被指派进来。他们邀请纪念医院的约瑟夫·布尔切诺、罗斯维尔癌症中心的詹姆斯·霍兰德和斯坦福大学的亨利·卡普兰加入进来。纽约一家杰出的投资公司的合伙人，同时也是纪念医院的一位主要捐赠者，本诺·施密特（Benno Schmidt）也加入了这个顾问组。（施密特是一位充满活力的组织者，最后应邀代替法伯和亚伯勒领导这个小组；他是一位共和党员，同时也是尼克松总统的密友，这显然是个加分项。）于是，政治、科学、医学和财政融合到了一起，打造成了一个全国性的响应。为了强化其中立的形象，1970年夏天，亚伯勒写信给玛丽·拉斯克，“邀请”她加入（他在信底下潦草地写道：“你的信早该是第一封寄出的。你的天赋、精力和愿望，就是要帮助人。”）。

这个小组的最终报告《征服癌症的国家计划》，于1970年冬正式发表。报告的结论不出所料：“在过去，当联邦政府想要给类似于征服癌症这种重大的科学工程以最高的优先权时，总是将它委托给一个独立自治的代表机构，偶尔会获得相当大的成就。”专家小组为这个想法旁敲侧击，无非是想创立一个独立的抗癌机构——一个癌症的“NASA”，就像美国国家航空航天局一样。

这个机构将以4亿美元的预算启动，之后它的补助将每年增长1～1.5亿美元，直到20世纪70年代中期，预算数额将保持在10亿。当施密特被问到是否曾考虑过国家能不能“支付得起这样一个工程”时，他毫不犹豫地回答道：“我们不仅能支付这件事，而且如果我们不做这件事的话，反而无法承受。”



1971年3月9日，在该小组的建议下，特德·肯尼迪和雅各·贾维茨在参议院提出了一项法案——《S 1828征服癌症法案》，要求创建一个从事癌症研究的独立自治的机构，即国家癌症管理局（National Cancer Authority）；管理局局长将由总统任命，并经参议院批准，由此再度强调其莫大的自主程度 ② 。该局将设立一个由18名成员组成的咨询委员会，向国会报告对癌症的各项进展。这个小组包括科学家、管理者、政治家、医生，以及最有争议的“外行人”，如拉斯克、富特和博斯特；这些外行人的唯一任务是使公众擦亮眼睛，保持敏锐，关注抗癌战争。它的资金水平、公众的监督和自主权，在美国国家卫生研究院的历史上都是前所未有的；可能在美国科学史上，也是前所未见的。

玛丽·拉斯克在幕后紧张运筹，鼓动公众拥护该项法案。1971年1月，她向各界朋友发出了一系列信件寻求他们的支持。2月，她又想出了另一个绝妙策略：她说服了她的密友、读者众多的芝加哥意见专栏作家安·兰德斯（Ann Landers）（真名是爱碧·莱德雷尔，Eppie Lederer），发表一篇关于癌症和肯尼迪法案的专栏文章。文章发表的时间就选在了该法案在参议院酝酿表决之际。

1971年4月20日，兰德斯的专文问世。它的开篇很郑重：“亲爱的读者：今天，如果您在寻找笑料，那最好跳过安·兰德斯。如果你想成为与我们共奋斗的一分子（这可能会拯救数百万人的生命，也许包括你自己），请和我在一起……有多少人问过这个问题：‘如果我们这个伟大的国家可以把人送上月球，为什么不能找到治愈癌症的方法？’”

兰德斯对这个问题的回答与拉斯克派遥相呼应——癌症所缺少的不仅仅是一种医学治疗，还是一种政治治疗。“如果有足够的公民让他们的参议员知道他们希望S-34法案获得通过，法案就能通过……”她恳求道：“投票给S-34，请签上你的名字。”

这一呼吁迎来了雪片似的邮件，甚至令兰德斯和拉斯克都感到震惊。记者芭芭拉·沃尔特斯（Barbara Walters）回忆道：“我看见一辆接一辆的卡车驶进参议院。”运来整袋整袋的信件，总共大约有100万封，把参议院的收发室都快压塌了。一位参议员说他收到了六万封信。一名负责分拣邮件的

秘书恼羞成怒的在办公桌上挂了一块牌子：弹劾安·兰德斯。来自密苏里州的参议员斯图尔特·赛明顿（Symington Symington），写信给兰德斯，求她再发一篇文章告诉人们停止写信。他恳求道："求你了，爱碧，我已经收到他们的消息了。"

参议院也接到了消息。1971年6月，肯尼迪-贾维茨法案修订版提交到参议院。7月7日周三下午，在听取了数十名科学家和医生的证词后，议案终于在当晚5点半付诸表决。计票结果是：79票赞成，1票反对。



参议院取得的这种立竿见影的胜利正符合拉斯克派的预期。如今癌症法案还要提交众议院，这将艰难得多。拉斯克派在众议院只有为数不多的几位盟友，影响不大。众议院希望获得更多的听证而不只是拉斯克派精心策划而成的小组证词。众议院征求了医生、科学家、管理者和决策者的意见，结果和提交给参议院的意见大相径庭。卫生部前次长菲利普·李（Philip Lee）抱怨说："癌症并不是一座只等着被紧急行动肃清的孤岛。它和登月的双子座计划或阿波罗计划不能相提并论，后者主要在于动员资金、人力和设施，把我们已经拥有的科学知识整合在一起，放入一个壮丽的大筐就可以了"。阿波罗计划和曼哈顿计划，这两种推动目前抗癌战争的模式，都是站在悠久深厚的科学发现（原子物理、流体力学、热力学）的肩膀之上的技术成果。相比之下，人们甚至对细胞恶化的过程也缺乏粗略的了解。哥伦比亚大学癌症科学家施皮格尔曼（Sol Spiegelman）借用拉斯克派最喜欢的比喻指出："这个时候全力以赴，就好比在还不知道万有引力定律的情况下就试图登陆月球。"DNA结构的发现者詹姆斯·沃森也对参议院法案进行了口头抨击："做 '相关'研究并不一定是做'好'研究。"他后来写道："特别是我们不能指望侥幸……与之相反，我们将目睹出于良好意愿的平庸大肆膨胀。"

其他人则质疑对某一特定的疾病开展针对性的研究会不可避免地削弱与其他领域研究之间自然而然的协同效应，迫使癌症研究人员陷入闭门造车式的思考。国家卫生研究院的一位管理者抱怨说："简而言之，该法案指出所有国家卫生研究院下属的机构都是平等的，但国家癌症研究所比其他机构更平等。"还有人则认为，战争的比喻将不可避免地分散注意力。这将助长华而不实的想法和希望，而失望将是灾难性的。"我担心癌症研究的前途会荆棘密布。" 著名的科技期刊编辑欧文·佩奇（Irvine Page）写道，"人们已经对他们的停滞不前失去了耐心。当人们看到通过系统分析、定向研究和协调工作取得月球漫步这样的伟大成就的时候，他们就会欣然把相同的想法套到征服癌症上。"如果癌症项目停滞或失败，这种泡沫将不可避免地破灭。



与此同时，尼克松的耐心已到达极限。1972年的选举迫在眉睫。这一年的早些时候，《芝加哥论坛报》（Chicago Tribune）评论员鲍勃·威德里奇（Bob Wiedrich）已经对此下了赌注：“理查德·米尔豪斯·尼克松……如果可以实现两大目标——结束越南战争和打败肆虐的癌症，他将作为林肯式的伟人被载入国家史册，因为他的贡献将超过把人送上月球。”

结束越南战争还遥遥无期，但发起抗癌战役似乎就容易得多了。因此，尼克松很愿意促使国会通过癌症法案——任何癌症法案。1971年秋季，一向足智多谋的施密特去白宫椭圆形办公室拜访尼克松（部分用意是提出一项妥协）。尼克松让施密特放心，他保证会蒙混过关，或者用强力手段获得通过：“不要担心，我会处理好的。”

1971年11月，来自佛罗里达州的民主党众议员保罗·罗杰斯（Paul Rogers）精雕细琢了一项妥协性癌症法案。罗杰斯的法案符合拉斯克派的愿景，提出了大量增加癌症研究的预算。但该法案与肯尼迪-贾维茨法案不同的是，它提出了严格限制国家癌症研究所的自主权，不设立“癌症研究的NASA”。但考虑到经费的大量增加、集中的联邦指导，以及由此引发的希望与能量的此起彼伏，发出“抗癌战争”的豪言壮语仍然是恰如其分的。为此，拉斯克派、他们的批评者以及尼克松，都可以皆大欢喜。

1971年12月，众议院终于表决通过了罗杰斯法案的修订版。表决结果几乎是全部同意：350票赞成，仅5票反对。一个星期后，参众两院的联席会议解决了法案中的细微差异，最终，这项立法被送交总统签署。

1971年12月23日，一个冷风嗖嗖的下午，尼克松在白宫举行了一个小型仪式，签署了《国家癌症法案》。国宴厅的大门敞开着，总统本人坐在一张小木桌旁，摄影师在桌子周围调试设备。尼克松俯身，娴熟地签署了法案。他把签字笔作为礼物送给了顾问委员会主席本诺·施密特。玛丽·拉斯克坐在椅子上，容光焕发。法伯刻意没有参加。

对于拉斯克派来说，这是一个苦乐参半的日子。授权给癌症研究的经费源源不断：1972年，4亿美元；1973年，5亿美元；1974年，6亿美元（接下来的三年总额达15亿美元），这是一项巨大的成就。如果像玛丽·拉斯克经常说的那样，经费曾是一种“冰冻的能源”，那么现在，他们终于支起了高能锅，可以全力开火熬制了。

但该法案的通过也面临现实的检验。绝大多数科学家（咨询委员会以外的科学家）认为，对癌症的进攻还为之过早。玛丽·拉斯克对最后的结果提出了尖刻的批评。她告诉记者，“在参议院的新法案中，没有一点有用的东

西，没有一点内涵”。

这种战败的羞辱使拉斯克和西德尼·法伯在众议院投票后不久，就退出了抗癌政坛。法伯回到波士顿，让自己受伤的心灵慢慢平复。拉斯克退休，迁居到她位于纽约比克曼广场博物馆般的公寓——一栋白色的房子，里面摆满了白色的家具。尽管她把自己努力的重点从癌症转向了城市美化工程，但她依旧在国会积极地推动与健康有关的立法，并每年为在医学和生物科学领域获得重大突破的研究人员颁授拉斯克奖。然而，她过去20年为打响抗癌之战而奔走呼吁时所表现出的倔强逼人的活力，她那能够打动联邦机构消灭一切阻力的几近沸腾的热情，已慢慢消退。1974年4月，一位年轻的记者曾采访拉斯克关于在纽约种郁金香的计划。采访结束时，记者问拉斯克对自己能力的看法，提出：难道她不是这个国家最强大的女性之一吗？拉斯克打断了记者的话："强大？我不知道。不，如果我真的很强大，我应该已经完成了更多的事。"

科学家也退出了抗癌战争，部分原因是他们没有什么东西可以贡献出来。战争意味着：工具、武器、军队、目标，甚至战略，都已经准备就绪。而科学则是对未知世界的探索，被推到了战斗的边缘。大规模、高投入的细胞杀伤性药物组合的临床试验是当务之急。寻求普遍病因和普遍疗法的努力得到高额资助（对癌症病毒的研究位列其中）。1970年，法伯曾向美国国会宣布："我们将在一个相对较短的时间内，对癌症问题展开全面撒网。"现在的情况是：法伯的军队"踏上了征途"，虽然他和玛丽·拉斯克已经各自脱离了前线。

这是一部畸形的法案，明显想讨好各个方面，但却无法满足任何一方。美国国家卫生研究院、拉斯克派、科学家、游说者、管理者和政治家，都各自基于自己的原因，认为法案做得太少了，或者做得太过了。其中最不祥的评估来自《芝加哥论坛报》的社论："急促而就的计划产生的唯一结果就是崩溃。"



1973年3月30日傍晚，表示最高急救的电子鸣叫声响彻了吉米基金大厦，它穿透了儿童诊所的大门，掠过墙壁上的卡通肖像和躺在白色床单上正在输液的孩子们，直通法伯曾经实习过的布里格姆妇女医院。在某种意义上，这急救铃声回顾了法伯先生的人生轨迹。

一群医生护士身着手术服跑向楼梯。路程比平时长了一点，因为他们此行的目的地是医院的顶层，八楼。在有着高大通风窗的房间里，他们发现法伯脸朝下趴在桌子上，已死于心脏骤停。在临终前的几个小时，法伯还在讨论吉米基金的未来和抗癌战争的方向。他的论文整齐地排列在周围的书

架上，从他论述尸检的第一本书到最近发表的一篇关于白血病治疗进展的文章。巧的是，文章这周才刚刚送到他的手里——这周刚刚到达。

唁电从世界各地如雪片般飞来。玛丽·拉斯克的唁电可能是最简洁、最衷心的，因为她失去的不只是一位朋友也是自己的一部分。她写道，“绝对的，世界永远不一样了。”



我在达纳-法伯癌症研究所的研究员办公室打电话给卡拉·里德。这里和法伯去世的办公室只隔着一条街道，距离仅有几百米。那是2005年8月，波士顿的一个温暖、闷热的早晨。一个孩子接起电话，然后让我等一下。通过听筒，我能感到她家里忙碌的情景：锅碗瓢盆、门铃、闹钟、收音机在高声播送早间新闻。卡拉拿起了话筒，认出是我的声音之后，她的声音突然变得紧张起来。

“我有消息要告诉你”，我赶紧说，“好消息。”

她的骨髓检查结果刚刚出来。在骨细胞和脂肪细胞之间的骨髓腔里，散布着正在重新生成的正常血细胞的淋巴结，这是骨髓再生、恢复其空间的迹象。到处都看不到白血病细胞，在显微镜下，曾一度被癌症夺去的空间正在慢慢地恢复正常。这是我们许多里程碑中的第一座，这是一个值得庆祝的时刻。

我说：“恭喜你，卡拉，你的病情完全缓解了。”

---

① 这篇文章也刊登在12月17日的《纽约时报》上。

② 通常，针对特定疾病的机构，是由国家卫生研究院监管的，如国家心脏研究所（National HeartInstitute）。

|第三部分|

期望落空，总在众望所归之处；

期望常现，总在心灰意冷之时。

——威廉·莎士比亚《终成眷属》

（All's Well That Ends Well）

我曾看到我伟大的时刻闪烁，

我曾看到我的外衣暗笑，

一句话，我有点害怕。

——T. S. 艾略特（T. S. Eliot）

你说除非我们取得了进展，否则不能再向总统申请更多的经费。当然，你完全正确。

——弗兰克·劳舍尔（Frank Rauscher）1974年，国家癌症项目首席科学家致玛丽·拉斯克

我们相信上帝，但其他人（必须）用数据说话

在科学界，意识形态导致腐败；绝对的意识形态，导致绝对的腐败。

——罗伯特·奈斯比特（Robert Nisbet）

外科的正统主义，正像其他思想领域的正统主义一样……已经几乎可以同一种宗教相提并论。

——杰弗里·凯恩斯（Geoffrey Keynes）

你的意思是，我的乳房白切了？

——罗斯·库什纳（Rose Kushner）

法伯很幸运，生逢其时；但也许更幸运的是他死得其时。1973年他逝世的那一年，标志着癌症治疗史上开始了一段分裂且饱受争议的时期。理论被推翻；新药物的发现停滞不前；试验毫无进展；学术会议堕落成争权夺利的闹剧。放疗师、化疗师和外科医师，激烈地争夺权力和信息。有时，抗癌战争似乎变成了癌症事业的内战。

分崩离析始于肿瘤学内部的核心。霍尔斯特德所珍爱的根治性外科手术，在20世纪50至60年代经历了惊人的繁荣发展。在世界性的外科会议上，霍尔斯特德的后继者，那些权威的并喜欢直言不讳的外科医生，如库希曼·哈根森（Cushman Haagensen）和杰罗姆·厄本（Jerome Urban），站出来宣布，他们在手术激进的程度上已经超过了大师本人。哈根森于1956年写道："我在用外科手术抗击乳腺癌的过程中，遵循了一个基本的道理：就算是在早期，这种疾病也是一个相当可怕的敌人，我有责任采用解剖学所能允许的最根治性的外科手段。"

根治性乳房切除术渐渐变得"特别根治性"，最后发展成"超级根治性"，这是一种异常病态的毁形过程。在这个过程中，外科医生一般要切除乳房、胸部肌肉、腋窝淋巴结、胸壁，偶尔还包括肋骨、部分胸骨、锁骨及胸内淋巴结。

这一时期，霍尔斯特德已经成为癌症外科治疗的最高典范，他像神一般守护着他的癌症综合"理论"。他将这一理论称为"离心理论"，用他听起来像莎士比亚戏剧的语言来解释就是：癌症就像一架恶毒旋转的风车，从身体的某一个单一中心呈弧形不断向外扩散。他认为，乳腺癌从乳房扩散到腋下淋巴结（他再一次很有诗意地将其命名为"前哨淋巴结"），然后通过血

液，阴森地运输到肝、心脏和骨骼。外科医生的工作，就是要通过切除身体里每一个可能扩散到的部位来抵制癌症的离心扩散，就好像锁住出错的风车轮片并将其破坏。这就意味着必须用进攻性、决定性的方法，来治疗早期的乳腺癌。切除得越多，治愈的可能性越大。

甚至对于病人来说，这种狂热积极也是一种治疗的形式。妇女们用仰慕和敬畏的口吻写信给她们的医生，恳求他们不要吝惜外科根除术，仿佛外科手术是一种能使她们摆脱癌症、恢复健康的神秘仪式。哈根森由一位外科医生变成了一位萨满巫师，他这样描述他的病人，“毫无疑问，她们在某种程度上，将（疾病的）负担转移到了我的身上”。另一位医生则用一种冷淡的口吻写道，有时他“做乳腺癌手术，仅仅是因为它能提振病人的士气”。他私下还说：“我始终相信，未来的某一天，肿瘤终将被治愈，但我认为这个神圣目标绝不可能通过医生的手术刀达成。”



霍尔斯特德可能令整整一代美国医生相信，这个神圣的目标可以通过他的手术刀来完成。但是离巴尔的摩越远，“离心理论”的影响力就越小。在伦敦的圣·巴塞洛缪医院（St. Bartholomew Hospital），一位叫杰弗里·凯恩斯的年轻医生就不那么笃信。

1924年8月，凯恩斯检查了一位47岁的乳腺癌患者，她身形消瘦，体质虚弱，乳腺中有溃疡性恶性肿块。如果是在巴尔的摩或者纽约的话，这种病人会被立即实施激进的手术。但是，凯恩斯注意到这位患者的虚弱体质，所以并没有不加区别地采取激进疗法（激进疗法很可能让她命丧手术台），而是采取了一种相对更加保守的策略。凯恩斯注意到一些放疗师，如艾米尔，已经证实X射线在治疗乳腺癌方面的有效性，于是他在这名患者的乳房里置入了50毫克的镭，以照射肿瘤并监测治疗效果，希望能减轻她的症状。令他惊讶的是，病人有了明显的改善。他写道，“溃疡很快被治愈了，肿块变小、变软，也不那么顽固了。”她的肿块消退得很快，凯恩斯觉得自己也许可以采用较小的非根治性外科手术来彻底去除肿瘤。

在这次成功的鼓舞下，1924年至1928年间，凯恩斯用同样的策略尝试了多种不同方案，他发现，最成功的那些方案都是由一系列小手术和小剂量的放射治疗谨慎组合的结果。他用较小的手术就能去除病灶处的恶性肿块（而不用借助根治性或超级根治性的外科手术），因此他采用了这种外科手术与放射治疗相结合的方法来治疗乳腺癌。这样就不用剥离淋巴结，也不用切断或凿开锁骨，不需要长达六到八小时的切除手术。在积累了许多病例之后，凯恩斯和他的同事们发现，在这个过程中没有用到激进的手段，癌症复发率虽然不比采用纽约或巴尔的摩的治疗策略低，但至少是可堪比较的，因为病人无须忍受残忍可怕的根治性外科手术的折磨。

1927年，凯恩斯在他的部门技术报告会上就自己结合局部手术与放射治疗的经验作了分析。他以其特有的保守口吻写道："对于某些乳腺癌病例来说，病灶外的延伸切除，有时是不必要的。"他句子里的每个措辞都是谨慎、有策略的，组织得像外科手术一般精密，但其意义深远。如果仅针对病灶处手术取得的结果与根治性手术结果一样，那么就需要重新审视"离心理论"了。凯恩斯已经悄悄地向根除性治疗宣战了，虽然他只是用针一样大的柳叶刀戳了它一下。

不过，美国的霍尔斯特德的追随者对凯恩斯的成果一笑置之。他们报复性地给他的手术起了一个绰号，叫"肿块切除术"。这个名字就像一个低俗的玩笑，讽刺穿着白袍的外科医生像卡通人物那样生拉硬拽出身体的一部分，然后就称它为"肿块"。凯恩斯的理论和实践，在很大程度上被美国的外科医生忽视了。在"一战"中，他因为首先提倡给病人输血而在欧洲获得了短暂的声誉，但他对根治性外科手术的挑战却被静静地埋葬了。

如果不是后来发生了一系列重大事件，凯恩斯会一直被美国的外科医学界遗忘在脑后。1953年，凯恩斯圣·巴塞洛缪医院的一位同事在休假期间到俄亥俄州的克里兰夫诊所（Cleveland Clinic）作了关于乳腺癌历史的报告，着重阐述了凯恩斯用小手术治疗乳腺癌并进行观察得出的结论。当晚的观众中，有一位年轻的外科医生叫乔治·巴尼·克莱尔（George Barney Crile）。克莱尔与凯恩斯素昧平生，但却有共同的知识渊源。克莱尔的父亲老乔治·克莱尔（George Crile Sr.）是美国输血应用的先驱，并就此主题写过一本被广泛阅读的教科书。在第一次世界大战期间，凯恩斯学会了如何用无菌的锥形容器来输血，这种输血装置有老克莱尔博士的一份功劳。

作家阿米塔夫·戈什（Amitav Ghosh）曾说过，"政治革命，通常都发生在宫闱禁地，在权力的交汇之地，既不在外，也不在里"。与此相反，科学革命则一般发生在底层，在远离思想主干道的偏远地带。但是，外科革命一定是从外科医学的内部圣殿开始，因为从本质上讲，外科医生是一种对外封闭的职业。就算只是进入手术室，也必须先用肥皂和水把手清洗干净，遵循外科传统。因此，只有外科医生才能改变外科医学。

克莱尔父子就是典型的圈内人。老克莱尔是根治性外科治疗的早期支持者，是霍尔斯特德的同代人。小克莱尔则从霍尔斯特德的弟子那里学会了根治性乳房切除术。克莱尔父子浸淫在霍尔斯特德传统中，几代人都挥舞着根治性手术疗法的大旗。但是，就像伦敦的凯恩斯一样，小克莱尔对根治性乳房切除术产生了疑惑。在小鼠身上进行的动物研究（由亚拉巴马的史奇普和其他人进行）表明，植入小鼠身上的肿瘤并不像霍尔斯特德想象的那样发展。当一个地方长了一个大的肿瘤，来自这个肿瘤的转移物会跳过病灶附近的淋巴结，出现在很远的地方，如肝脏和脾脏。肿瘤并不是通过做规则的、越来越大的螺旋运动实现离心扩散，而是以无法预知的不规

则方式进行扩散。克莱尔仔细阅读了凯恩斯的数据，发现旧样本突然有了新意义：霍尔斯特德不是也观察到接受根治性手术的病人，四五年后死于难以解释的肿瘤转移吗？在接受根治性手术之前，病人体内的乳腺癌，是否就已经转移到了离病灶很远的器官？

根治性手术疗法在逻辑上的缺陷开始变得明朗起来。克莱尔指出，如果肿瘤被局限在原发部位，那么，局部手术和放射疗法就足以去除它，剥离额外的淋巴结和肌肉并不会增加额外的益处。相反，如果乳腺癌已经扩散到乳房以外，那么手术无论如何是没有用处的，并且越是手术越会显得无用。克莱尔意识到，乳腺癌要么本质上是一种小范围的局部疾病，用较小的乳房切除术就能治愈；要么本质上是一种系统性的疾病，最彻底的手术也无法治愈。

克莱尔很快就彻底放弃了根治性乳房切除术，转而开始采取类似凯恩斯的有限度的外科手段进行手术（克莱尔把它称为“单纯乳房切除术”）。经过六年的实践，他发现他的“单纯”手术与凯恩斯所用的乳房切除术结合放射疗法的治疗方案在疗效上非常相似。而采用以上任意一种手术方法，病人的存活率跟以往采用根治性切除术没有差别。相隔了一个大洋的距离，间隔了40年的临床实践，凯恩斯和克莱尔都在无意中发现了同一个临床真相。

但这个真相是不是真的？凯恩斯没有办法证明。直到20世纪30年代，临床试验的设计一般只能证明“正”结果，即疗法A优于疗法B，或者药物X优于药物Y。但要证明一个“负”结果——根治性手术疗法并不优于传统手术疗法，则需要一套新的统计衡量方法。

这种衡量方法的发明，将会对肿瘤学的历史产生深远的影响。肿瘤学是医学中一个被寄予厚望的分支，但也因此，容易流于片面追求成功而缺乏事实依据的倾向。1928年，凯恩斯开始实践他的肿瘤切除术四年后，两位统计学家耶日·奈曼（Jerzy Neyman）和埃贡·皮尔逊（Egon Pearson）提出了一个系统性的方法，来评估一个否定的统计论断。为了衡量一个否定论断的可信程度，奈曼和皮尔逊援引了一个统计学概念——“效能”。“效能”简而言之，是衡量某个测试或试验否定一个假设的能力。奈曼和皮尔逊很直观地推导出，一位科学家否定一个假说的能力很大程度上取决于他检验这个假说的次数。也就是说，取决于他独立检测了多少样本。如果仅比较5例根治性乳房切除术和5例传统乳房切除术，发现它们之间的结果没有差别，我们很难就此结果得出有意义的结论。但如果1 000个案例都呈现出相似的结果，那么我们就能坚定地做出判断：前者并不能使病人获得更多益处。

然而，在这种相关性的内部，却深藏着医学上最古怪的陷阱。对于任何试

验来说，如果要得到充分的“统计假设的概率”来判定试验是否成功，就必须积累足够多的病人。要找到足够多的病人，试验者就要说服医生参与，但这些医生通常就是那些最不希望某个理论被推翻或驳倒的人。而对于乳腺癌这个深陷于根除性疗法传统中的疾病科来说，矛盾更为突出。比如，在没有像哈根森和厄本这样无限崇尚医德的医生的准许和参与下，任何关于乳腺癌的试验都无法进行。而这些陶醉于霍尔斯特德知识体系中的医生，是最不可能支持一项可能挑战他们热情拥护了几十年理论的试验的。当批评者质疑哈根森是否通过选择他最好的案例来偏袒评估结果的时候，哈根森挑战那些医生用他们自己的方法复制令人震惊的成功：“你们自己去试试看。”

因此，即便是距凯恩斯的发现整整40年以后，克莱尔也无法用试验来反驳霍尔斯特德的乳房切除术。医学中的等级制度、内部文化，以及被克莱尔戏称为“外科专业的圣经”的训练仪式都是抗拒改变和维持正统的理想工具。克莱尔发现他在与自己的部门、朋友和同事作斗争。那些他最需要的、能收集数据进行试验的医生，正是强烈地、甚至恶毒反对他的人。“Power”一词在口语中的“权力”之意，和统计学上的“效能”之意不谋而合。那些煞费苦心打下了根治性外科手术江山的外科医生，没有任何进行革命的动力。



宾夕法尼亚的外科医生伯纳德·费舍尔（Bernard Fisher）以斩钉截铁的手段解决了这个外科传统中的难题。他这个人难以相处、野心勃勃、坚韧不拔且精力充沛，完全就是霍尔斯特德的翻版。他在匹兹堡大学受训，该校的医生也如纽约和巴尔的摩的医生一样深深地沉浸在霍尔斯特德根治性手术的光荣传统中。但他是年轻一代的外科医生，距霍尔斯特德的时代已经相去甚远，足够用批判的眼光提出质疑而不用担心自己的信誉受损。他跟克莱尔和凯恩斯一样，也对癌症离心理论失去了信心。他越是深入审视凯恩斯和克莱尔的数据，越是坚信根治性乳房切除术缺乏生物学基础。他怀疑真相可能是相反的。“只有用正确的、有意义的方法来检验，挂毯反面那些交错复杂的线条才会变得明显，呈现出真正美丽的图案设计……这种假设与所谓的霍尔斯特德理论背道而驰。”费舍尔这样写道。

要把颠倒的霍尔斯特德理论挂毯翻转过来，唯一的途径就是进行严格对照的临床试验，来检验根治性乳房切除术、单纯乳房切除术和乳房切除术结合放射疗法的效果。费舍尔知道，进行这样的试验会遇到巨大的阻力。大多数外科医生都躲在手术室里，从头到脚裹着严严实实的手术袍，深深沉浸在根治性手术里，他们是绝不会合作的。

但是，手术室里的另一方令人兴奋地觉醒了。这一方就是手术刀另一端久

久沉默、被麻醉了身体的癌症病人。到了20世纪60年代末期，医患关系开始发生巨大的变化。人们曾经确信无疑的医学被发现漏洞百出——这些错误似乎都集中在妇女健康问题上。沙利度胺（thalidomide）是一种曾被广泛用来控制怀孕引起的呕吐和焦虑的处方药，因为可能导致严重的胎儿畸形于1961年匆匆退出市场。在德克萨斯州，简·罗伊（Jane Roe，一个化名）就该州剥夺她在医疗诊所堕胎的权利提起诉讼——拉开了“罗伊诉伍德案”的序幕，并突显了州政府、医学机构和妇女身体自主权三者之间的复杂关系。简而言之，政治女权主义正在分娩出医疗女权主义，对新一代女性来说，在妇女身上最为常见但导致严重毁形的手术却从未经过正式的试验，这实在让人忍无可忍。1973年，克莱尔这样劝他的病人：“不要向根治性乳房切除术屈服。”

她们的确这么做了。《寂静的春天》（Silent Spring）的作者蕾切尔·卡森（Rachel Carson）和克莱尔的一位密友，都拒绝了根治性乳房切除术（后来回想起来，她是对的，因为当时她的癌症已经扩散到了骨髓，那些激进外科医生根本就无处下手）。贝蒂·罗琳（Betty Rollin）和罗丝·库什纳也拒绝了，并在不久后加入了卡森的阵营。罗琳和库什纳都是杰出的作家，她们富有煽动性并且脚踏实地，态度严肃却言辞巧妙，特别善于挑战那些傲慢的正统外科医生。报纸上铺天盖地都是她们的评论和来信，她们还是医学和外科会议上的不速之客，毫不畏惧地诘问那些外科医生的数据，以及根治性外科手术从未进行检验这一事实。库什纳写道，“让妇女们高兴的是……外科传统正在改变。”就好像著名的曾被霍尔斯特德真情描述的那位“如此不愿意毁形”的年轻女子从病床上醒过来，开始质疑为什么尽管外科医生不情愿却仍然如此热衷于对她们施行毁形手术？

1967年，得益于病人的自发行动和公众对乳腺癌的关注，费舍尔成为美国乳腺与肠道外科辅助治疗项目（NSABP）的新任主席，该项目是继朱布罗德白血病治疗团体后，以其为模版榜样，自发形成的一个学术性医疗联合会，将针对乳腺癌进行大规模的试验。四年以后，NSABP建议用系统性的随机试验来检验根治性手术。恰巧那一年是霍尔斯特德提出根治性乳房切除术的80周年。对这一抗癌理论绝对的、近乎虔诚的信仰，最终还是要接受检验。“临床医师，不管多么受到尊重，都必须接受这样一个事实：经验，不管多么丰富，都无法被当作科学效力的指标。”费舍尔在一篇文章中写道。他愿意相信神的智慧，但霍尔斯特德理论并不是神的智慧。他直率地对一个记者说，“我们相信上帝，但其他人（必须）用数据说话”。



事实上，费舍尔花了整整十年时间来收集这些数据。招募病人来进行他的研究是一项很吃力的工作。费舍尔回忆道：“要说服一位妇女参加一项要她们切除或保留自己乳房的医学试验，是一件非常困难的事情，并不像比

较药物A和药物B的效果那样简单。”

如果病人们都不愿意配合，外科医生们就更是退避三舍。深深沉浸于根治性手术治疗传统中的美国外科医生，为招募病人设置了难以逾越的障碍，以至于费舍尔不得不请加拿大的医生和病人来参与研究。美国和加拿大34个中心的1 765个病人被随机分成三组，一组采取根治性乳房切除术，一组采用简单乳房切除术，还有一组采用手术与放射疗法相结合的方法。虽然全力以赴，依旧花了数年的时间才招来足够的病人。在外科医学内部力量的阻挠下，NSABP-04号试验一路蹒跚地走到终点。

1981年，试验结果终于公之于众。三个试验组的再生率、复发率、死亡率和远端迁移率在统计学上没有任何差别。接受根治性乳房切除术的那一组，付出了身体不健全的沉重代价，却没有在存活率、再生率和死亡率方面获益良多。

从1891年到1981年将近一百年的时间里，大约有50万妇女接受根治性乳房切除术“根除”癌症。其中许多人是自己选择的，也有许多人是被迫的，还有很多人根本就没意识到她们可以选择。许多人被永久性地毁形了；许多人视接受手术为万幸；许多人勇敢地忍受了它的折磨，希望极致的手段能彻底治愈他们。霍尔斯特德的“癌症仓库”超越了霍普金斯的局限，他的观点进入肿瘤学，渗透到它的词汇表里，进入它的心理、它的精神气质和它的自我形象。当根治性手术被证明失败的时候，整个外科手术文化也随之消融。如今根治性乳房切除术已经很罕见了。

微笑的肿瘤学家

这个国家很少有医生会关心癌症治疗引发的没有生命危险的副作用……在美国，秃顶、恶心和呕吐、腹泻、血管阻塞、财务问题、婚姻破裂、儿童受扰、性欲丧失、自尊丧失和身体形象，都是护士的事务。

——罗斯·库什纳

只有冒生命的危险，才能获得自由。

——黑格尔（Hegel）

根治性外科手术从神坛上不幸崩塌，本应该让肿瘤化疗师停下来想一想。但是他们有自己的根治性幻想要去满足，他们向癌症发起了火力强大的进攻。他们认为外科手术这种对付癌症的传统战斧太过原始、不辨忠奸，并且令人饱受折磨。要彻底破坏肿瘤，“需要大规模的化学疗法攻击”，一个医生如是说。

如果每一场战争都需要一个标志性的战场，如果有一个实际地点能概括出20世纪70年代末的癌症战争，那一定是化疗病房。一位化疗师这样回忆：化疗病房是“我们的战壕和掩体”。显然，它是癌症历史上一个永难磨灭的所在。苏珊·桑塔格也许会说，进入病房，就好像自动获得了进入疾病王国的公民身份。

1973年，记者斯图尔特·奥尔索普（Stewart Alsop）为了治疗一种罕见的无法鉴别的血液病，被幽闭在国家卫生研究所的一间病房里。越过门槛，他看到了一个清洁版的地狱。他写道：“走在国家卫生研究所临床中心的走廊上或电梯里，总会遇到怪物般的人，碰上活生生的噩梦，看到严重变形的脸或残废的身体。”病人们，就算穿着“便装”，也很好认，他们的皮肤上留有化疗后特有的淡橙色，而这种橙色下面，则隐藏着由癌症导致贫血所泛出的苍白。这个地方像冷宫一样，无处可逃。闲暇的时候，病人们会在玻璃罩似的疗养院里走动，奥尔索普回忆，窗户上都覆盖着厚厚的铁丝网，防止那些被关在病房里的人跳墙逃走或者自杀。

这些病房里流行集体失忆。如果记忆是生存所必需的，那么遗忘也是。一位人类学家写道：“癌症这个词被病人和工作人员很自觉地回避了。”病人们循规蹈矩，是“被定位的角色、预设的程序、持续不断的刺激”。那些人造的欢愉，更反衬出病房的辛酸凄凉。在医院的侧楼里，一名乳腺癌患者静静地躺着，等待死神的降临，而“走廊里的墙是黄色和橙色的，病房里装饰着米黄色和白色相间的条纹”。在国家卫生研究所，为了将乐观的情

绪注入病房，护士制服都缀上黄色、卡通笑脸模样的塑料纽扣。

这些病房不仅是心理上的隔离室，同时也是物理上的微环境、一个无菌的气泡，好让癌症化疗的核心理论——用药物疯狂轰炸以根除癌症，得到充分的检验。毫无疑问，这是一项实验。在国家卫生研究所，奥尔索普一针见血地指出，“拯救某个病人并不是最重要的任务，虽然医生花费大量精力来拯救每个病人的生命，或者说至少尽可能地延长他们的生命，但是，他们的最终目的并不是拯救某个特定病人的生命，而是要找到方法去拯救所有人的生命”。



在某些病例中实验是有效的。1976年，NSABP-04号试验历尽千辛万苦推进到一半的那一年，一种新的药物顺铂（cisplatin）出现在癌症病房里。顺铂是“顺双氯双氨络铂”（cis-platinum）的简称，从一种固有的药物改造而来。它的分子结构早在19世纪90年代就有人描述过：以铂原子为中心，四周伸出四条“臂”，但是化学家从未发现它的应用价值——这种美丽、严格对称的分子结构，对人类没有什么明显的用途。它被默默无闻地搁置在实验室里，没有人费心去检测一下它的生物学效应。

1965年，密歇根州大学生物物理学家伯纳特·洛森伯格（Barnett Rosenberg）开始研究电流是否能刺激细菌分裂。洛森伯格设计了一种可以利用两根铂电极通电的细菌培养瓶。通上电后，他很吃惊地发现细胞分裂完全停止了。起初，洛森伯格认为，电流是抑制细胞分裂的活性因素。但他很快确定电流只是局外人。铂电极与细菌溶液中的盐发生反应，生成一种新的抑制生长分子，进而扩散到整个溶液中去。就像其他细胞一样，细菌需要进行DNA的复制才能分裂。顺铂能利用它化学上的活性分子臂来攻击DNA，它与DNA胶联，进而不可逆地破坏它，迫使细胞停止分裂。



对于像约翰·克里兰（John Cleland）这样的病人来说，顺铂是20世纪70年代激进化疗药物新品种的缩影。1973年，克里兰22岁，在印第安纳州学习兽医。8月，新婚后两个月，他发现自己右边睾丸有一个迅速扩大的肿块。11月某个星期二的下午，他拜访了一位泌尿科医师。星期四，他被推进了手术室，手术给他身上留下了一条从腹部到胸骨的疤。诊断的结果是转移性睾丸癌，睾丸处的肿瘤已经广泛地迁移到他的淋巴结和肺部。

1973年，转移性睾丸癌的存活率只有不到5%。克里兰住进印第安纳大学的一间癌症病房，并开始接受年轻的肿瘤学家拉里·艾因霍恩（Larry Einhorn）的治疗。当时的治疗方案是一种叫做“ABO”的三种有毒药物联

合作用的鸡尾酒疗法，这种疗法从20世纪60年代国家癌症研究所的研究衍生而来，让人饱经痛苦，但是疗效甚微。克里兰不停地出院、住院，来回折腾。他的体重从158磅（约72公斤）迅速降到106磅（约48公斤）。1974年的一天，妻子建议接受化疗的他出去坐坐，享受一下午后的时光。克里兰这才意识到自己太过虚弱，已经站不起来了，他像婴儿一样被抱到床上，这一点让他羞愧难当，无助地哭起来。

1974年的秋天，ABO方案终止。他换了一种同样无效的药物。艾因霍恩建议死马当作活马医，采用一种叫做顺铂的新药物。其实已经有一些研究者用顺铂单独治疗睾丸癌患者，虽然看到一些反应但都不能持续。艾因霍恩想将顺铂和另外两种药物结合起来，看是否能增加反应的效果。

一边是没有把握的新药物组合，一边是无可逃避的死亡。1974年10月1日，克里兰决定冒险一试：他被登记为BVP方案的“0号病人”。BVP是一项新的包含博来霉素（bleomycin）、长春碱和顺铂这三种药物的治疗方案的缩写（简写中的“P”代表铂）。十天后，他回到医院作例行扫描时，发现肺部的肿瘤消失了。他喜出望外同时又困惑不解，用医院的电话打给妻子，“我不记得说了什么，但我把这个好消息告诉了她”。

克里兰的经历很典型。到1975年为止，艾因霍恩用这个方案又治疗了另外20个病人，发现其疗效显著而持久，这在癌症治疗史上是前所未闻的。1975年冬天，艾因霍恩在肿瘤学家年会上展示了他的数据。他回忆说：“走向那个讲台，就好像自己登上了月球”。是年冬末，事情越来越清晰了：那些病人中的一些人永远不会复发。“这真是令人难忘。我天真地以为这就是我们一直在找却没找到的配方。”



顺铂在其他方面也同样让人印象深刻。这种药物会引起持续的恶心呕吐，其呕吐的力量和性质是医学史上罕见的。服用这种药物的病人，平均一天呕吐12次。20世纪70年代几乎没有有效的止吐药。大部分病人要靠静脉输液来克服呕吐。还有一些人则靠着偷运进化疗病房的一种温和止吐药——大麻，维持生存。玛格丽特·埃德森（Margaret Edson）在她的戏剧《睿智》（Wit）里，生动地描述了妇女与卵巢癌的斗争：正在接受化疗的英国教授牢牢抓住呕吐盆，痛苦地干呕着。这时她那令人难忘的旁白响起：“你们可能会认为我的词汇已经退化了。”幕后隐而不提的罪魁祸首就是顺铂。甚至在今天，那些在80年代早期照顾过癌症病人的肿瘤科护士还能清晰地回忆起，由于没有发明新的止吐剂，病人那种突如其来的剧烈的恶心呕吐，以及随之而来的对着地面的干呕。用护士的行话来说，这种药开始被称为“摆平”。

虽然这些副作用令人讨厌，但是相对于它的神奇疗效付出的代价还是很小的。70年代末期，顺铂作为化学治疗产品大量出售。这是将癌症病人置之死地而后生的经典例子。到1978年为止，基于顺铂的化疗已经成为癌症治疗的新风尚，各种可能的组合都在全美数千名病人身上进行试验。到后来，病房里柠檬黄色液体滴进静脉的景象无处不在，病人们抓着盆盂狂吐的情景也屡见不鲜了。

与此同时，国家癌症研究所渐渐变成了有毒药物制造厂。《国家癌症法案》赞助的经费大大振兴了研究所的新药物开发计划，研究所每年花费更多精力测试成百上千种化学药品，来寻找新的细胞毒性药物。这种开发步骤以实验为依据，将化学药品丢入含有癌细胞的试管，观察它是否能杀死肿瘤。那时，人们对癌症生物学还所知甚少。但是，那些大多都是偶然发现的细胞毒性物质，就算特异性不是很好，也能治疗癌症，这在当时让肿瘤学为之着迷。1971年，霍华德·斯凯伯（早期的白血病研究中，弗雷和弗雷瑞克的合作者）承认，“我们想并且需要寻找更好的向导，我们正在接近它，只要我们今日能利用手边的工具一步步取得进展，就不能坐等明天。”埃尔利希口中诱人的“神奇子弹”似乎已经有所省略，这场战争所需要的只是用“子弹”来消灭癌症，不管它是否神奇。

无数药品从国家癌症研究所这口大锅里倾倒而出，每一种都有自己独特的性质。紫杉醇（Taxol）从一百棵太平洋紫杉的树皮中只能提纯出一克，其分子结构的形状类似于有翼昆虫。1969年发现的阿霉素（Adriamycin）是血红色的（奥尔索普在国家癌症研究所病房里看到的病人皮肤上的橙红色痕迹，就是这种化学药物造成的），而这种药物，即使是使用正确的治疗剂量，也会造成不可逆的心脏损伤。依托泊苷（Etoposide）是从有毒的盾叶鬼臼的果实中提取出来的。博来霉素是一种从霉菌中得到的抗生素，会毫无征兆地在肺部留下伤疤。

“我们是否相信这些化学药物能治愈癌症？”乔治·卡内洛斯（George Canellos）回忆道，“是的，我们完全相信这一点。国家癌症研究所是一个充满活力的地方。主席朱布罗德要小伙子们钻研实体瘤，我提议卵巢癌，其他人提议乳腺癌。我们想从更大的临床难题开始，谈论着治愈癌症，仿佛已胜券在握。”

70年代中期，高剂量的组合化疗取得了又一个标志性的胜利。国家癌症研究所的伊恩·玛格拉斯（Ian Magrath）和约翰·齐格勒（John Ziegler）制定了一种鸡尾酒疗法，由七种药物组成，其中包括氮芥的一个同源异构分子。这种疗法治愈了伯基特淋巴瘤（Burkitt’s lymphoma）①（一种最初在东非发现的肿瘤，美洲和欧洲的儿童和青少年身上几乎没有发现）。而用联合化学疗法击败了另一种侵袭性肿瘤的事实，更是大大鼓舞了研究所人员的信心——进一步强调了“治疗癌症的通用方案已经被找到”。

医学界以外的事件也影响到肿瘤学，给研究所注入了新鲜血液和活力。70年代早期，很多反对越战的年轻医生涌入了国家癌症研究所（根据一项模棱两可的法律条款，医生参加联邦的研究计划，如进入国家卫生研究院，就可以不用应征入伍）。没有应征入伍的士兵，就这样卷入了另一场战争。卡内洛斯说："我们的试验申请直线增加。研究所的这些新同事，头脑聪明、精力充沛，他们想要进行新的试验、测试新的药物组合。研究所里充满了高昂的情绪。"在国家癌症研究所和它在世界上的学术前哨，各种配方的名字已经进化出自己的语言：ABVD， BEP，C-MOPP，ChlaVIP，CHOP， ACT。

在1979年的大会上，一位卵巢癌化疗师自信地对媒体说："没有什么癌症是不能治愈的。对某些病例来说，治愈的可能性很小，但可能性始终存在。这是病人们需要知道的全部，也是病人们想要知道的全部。"

国家癌症研究所更加充盈的资金保证，也刺激了耗费巨大的大规模、多机构联合试验，使得各学术中心能够尝试更强大的有毒药物组合。癌症医院也在国家癌症研究所经费的支持之下，把自己组织成了一个高效运转的试验运行机。到1979年为止，国家癌症研究所已经认可了20家这样的所谓"综合癌症中心"，它们遍布全国。这些专门治疗癌症的医院，有着众多病房，由专业医生和化疗师小组负责管理，并得到精神科医师、病理学家、放射学家、社会工作者和辅助人员的支持。负责认可和协调人体实验的医院评鉴委员会也改头换面，以避免组织机构之间的延迟阻挠。

这是一场规模巨大的以人为主体的试错实验，有时看起来似乎更偏重于错的一面。国家癌症研究所发起的一项试验，试图通过在治疗睾丸癌时将顺铂的剂量加倍，取得好于艾因霍恩配方的效果。然而药物毒性加倍了，疗效却没有随之增加。在另一项高强度、被称为"一日八剂"的试验中，脑瘤患儿在一天要服用八种药物。不出所料，可怕的并发症随之而来：15%的病人需要输血，6%的病人因严重感染而住院，14%的儿童肾脏受到损伤，3%丧失听力，更有一名病人死于感染性休克。然而，各类药物和剂量的不断增加仅仅加大了副作用，却没有提高疗效。一日八剂试验中的很多儿童不久后就死了，化学治疗收效甚微。

对其他癌症的治疗，一而再再而三地重复着这种治疗模式。比如，联合化疗可以延长转移性肺癌病人的生命3到4个月；对结肠癌可延长不到6个月；对乳腺癌可延长大约12个月。（我并非轻视这12或13个月生命的意义。对于陷入癌症死亡阴影的人而言，额外的一年可能包含了一生的意义。但这些成果让人们陷于狂热的情绪，拒绝承认离"治愈"还远得很。）1984年至1985年间，正是化学疗法极度扩张时代的中点，在医学期刊上发表的与之相关的文章大约有6 000篇，没有任何一篇提到通过单独用联合化疗的手段可彻底治愈晚期实体瘤的新策略。

化疗师们就像疯狂的制图师一样，狂热地反复绘制他们的策略消灭癌症。他们尝试了各种各样的排列组合，重组曾成功地应用于治疗霍奇金病的MOPP药物组合治疗乳腺癌、肺癌和卵巢癌。越来越多的药物组合进入临床试验，越来越强的攻击性随之而来，各自顶着晦涩难懂、无从分辨的新名称。当时的国家癌症咨询委员会成员罗丝·库什纳警告人们关注医生和病人之间存在越来越严重的隔阂。她写道："当医生说副作用是可忍受或可接受的时候，他们其实是在谈论可危及生命的东西。但就算你吐到眼睛里血管爆裂……他们也认为这不值一提。他们当然不在乎你会不会秃顶。"她讽刺地写道："那些微笑的肿瘤学家，根本就不知道他的病人是不是在呕吐。"

语言所能表达的受苦的意义被一边的"微笑的肿瘤学家"和另一边的病人分隔开来。埃德森的《睿智》——这部对医疗职业没有什么好感的作品，将这种隔阂形象地表现了出来。一个醉心于权力的傲慢肿瘤学家抛出一份荒谬的药物及其组合的清单，而他的病人，一位英语教授，带着无声的沉默和愤怒看着这份清单：Hexamethophosphacil ＋ Vinplatin以增强药效。每次Hex：300mg/m3 ；Vin：100 mg/m3。今天是第二轮的第三天。两轮均为全剂量。

---

① 许多这类由国家癌症研究所赞助的试验都在乌干达完成，伯基特淋巴瘤是该地儿童特有的疾病。

了解敌人

知己知彼，百战不殆；

不知彼而知己，一胜一负；

不知彼不知己，每战必殆。

——孙子

细胞毒性疗法组成的无敌舰队整装待发，要更加猛烈地进攻癌症；与此同时，在舰队的一侧也传出了少数反对的声音。这些声音与两个常见的主题有关。

第一，持不同意见的人认为：不分青红皂白地化疗，就是在体内倒下一桶桶的有毒药物，这种方式绝非攻击癌细胞的唯一策略。与当时盛行的教条相反的是，癌细胞具有独特且特殊的弱点，使得它们对某些化学制剂特别敏感，并且这种化学物质对正常细胞只有极小影响。

第二，只有通过深入揭示每一种癌细胞的生物学机制，才有可能发现这类化学物质。针对癌症的疗法是存在的，但它们必须通过解决各种形式的癌症的基本生物学谜团，由下而上的才能办到；而不是自上而下，比如通过细胞毒性最大化疗法，或通过经验性地发现细胞毒药。攻击特定的癌细胞，需要从识别它的生物学行为、基因构成、独特的弱点开始。寻找神奇子弹要从理解癌症的神奇靶点开始。

这其中，最富有力量的声音出人意料地来自泌尿外科医生查尔斯·哈金斯（Charles Huggins），他既不是细胞生物学家，也不是癌症生物学家，而是对腺体分泌物感兴趣的生理学家。哈金斯1901年生于加拿大新斯科舍省（Nova Scotia），20年代就读于哈佛医学院（和法伯是不同届的校友），并且在密歇根州受训成为一名普通外科医生。1927年，26岁的他被任命为芝加哥大学泌尿外科的医师，也就是膀胱、肾脏、生殖器和前列腺疾病的专家。

哈金斯的任命反映了外科学的信心（和傲慢）：他没有受过泌尿外科的正规训练，也没有受过癌症外科手术训练。那个年代，外科专业化仍是一个游移不定的概念，如果一个人能切除阑尾或淋巴结，理论上讲，他肯定能学会如何取出一颗肾。哈金斯就这样临时抱佛脚，用大约六周的时间飞一般地学会了泌尿学。他乐观地来到芝加哥，满以为会看到病人络绎不绝的忙碌景象。没想到，他在石质的新哥特式塔楼中的新诊室整个冬天都无人

拜访（外科专业的游移不定也许不能让患者放心）。哈金斯厌倦了在一个空空荡荡、四面透风的候诊室里翻看书本和杂志；于是他改变想法，成立了一个实验室，一边研究泌尿系统的疾病，一边等待患者上门。

选择某一个医学专业，也就是选择了它的主要体液。血液病有血液，肝病有胆汁，哈金斯有前列腺液——一种清稀的、淡稻草黄色的、盐和糖的混合液，用于润滑和养育精子。其来源前列腺位于男性体内，是一个埋在会阴部深处的小腺体，包绕于尿道周围。维萨里是第一个确认它的位置并将其绘制在人类解剖图上的人。它虽然呈核桃型而且只有核桃大小，却仍然是癌症多发的器官。对男性来说，前列腺癌的发病率足足占了所有癌症发病率的1/3，是白血病和淋巴癌发病率相加的六倍。解剖60岁以上的男性尸体，几乎每三个中就有一个具有前列腺恶性肿瘤的某些症状。

虽然前列腺癌是极其常见的癌症类型，其临床过程也具有高度的变异性。大多数情况下，这种癌症是感觉不到痛的——老年男性通常携带前列腺癌而死，而不是死于前列腺癌。但是对某些病人来说，这种癌症可能具有侵略性和攻击性，晚期能够转移到骨头和淋巴结中，引发全身性痛楚。

不过，哈金斯对癌症的兴趣远不如对前列腺液生理机能的兴趣那么高。人们知道，雌性激素（如雌激素）是控制乳房组织生长的。以此类推，雄性激素是否也控制前列腺的正常生长，从而调节其分泌的主要产物前列腺液？到20年代末，哈金斯已经发明了一种仪器，用来收集狗的珍贵的前列腺滴液（他通过在膀胱中插入导尿管分流尿液，把收集管缝在前列腺的出口处）。这是他毕生留下的唯一手术创新。

现在，哈金斯有工具测定前列腺的功能，就可以量化该腺体产生的液体量。他发现如果通过手术切除实验用狗的睾丸，放空睾酮激素，前列腺就会萎缩消失，前列腺液的分泌则会急剧枯竭。但是他给去势①的狗注射纯化的睾酮后，这种外源激素防止了前列腺的萎缩。由此可知，前列腺细胞的生长和前列腺的功能维持都依赖睾酮激素。雌性激素保证乳腺细胞的活性；而雄性激素对于前列腺细胞，有着类似的作用。

哈金斯想深入探究睾酮代谢与前列腺细胞的关系，但他的实验受限于一个奇怪的问题：狗、狮子和人类是仅知的会发生前列腺癌的动物，而在他做研究期间，实验室中不断出现长了相当大的前列腺肿瘤的狗。他写道："在代谢研究中，遇到有前列腺肿瘤的狗，真让人抓狂。"他首先产生的冲动是要从自己的研究中淘汰那些被癌症折磨的狗，继续专注地收集他想要的前列腺液，但是他继而想到了一个问题，如果睾酮缺乏可以导致正常的前列腺细胞萎缩，那么睾酮缺乏会对癌细胞产生什么影响？

任何一位自重的癌症生物学家都可能告诉他，答案几乎是确定的：作用非

常小。毕竟，癌细胞是无序生长、不受限制且变异的——仅仅对最毒的药物组合产生响应。可调控正常细胞的细胞信号和激素，早就被扔到一边去了；癌细胞早已没有常态，剩下的只是自动迅速地繁殖分裂病态细胞。

但是，哈金斯知道，某些类型的癌细胞并不遵循这个原则。例如，甲状腺癌的变种会继续合成甲状腺激素；那些正常甲状腺分泌的刺激生长分子即使癌变，这些细胞仍然记得它们之前的“自我”。哈金斯发现，前列腺癌细胞也对自己的起源保留了生理“记忆”。他为遭受前列腺癌痛苦的狗摘除了睾丸，从而迅速剥夺了癌细胞的睾酮激素后，肿瘤也在几天内消退了。事实上，如果说正常前列腺细胞的生存依赖于睾酮，那么恶性前列腺细胞则简直对该激素上瘾。因此这样的急性戒断，等效于可想到的最强大的治疗药物。哈金斯写道：“癌症不一定是自主内在性地自我永存，它的生长可以通过宿主内的激素作用得以维系和传播。”正常细胞和癌细胞成长和生存之间的联结，远比我们之前想象得紧密：恶性肿瘤可以通过我们自己的身体获得营养壮大。



幸好手术去势并非抑制前列腺癌细胞的唯一手段。哈金斯推测，如果是雄性激素导致了这些癌细胞的生长，那么与其去除雄性激素，不如通过抑制睾酮的作用让癌细胞误以为这个身体是“女性”的，这又会产生什么结果呢？

1929年，生物化学家爱德华·多伊西（Edward Doisy）试图找出影响女性月经周期的激素因素。他已经从怀孕的女性那里收集了几百加仑的尿液，盛放在巨大的铜桶里，然后提取出若干毫克的激素，称作雌激素。多伊西的做法引发了雌激素或类似物的大规模生产。到40年代中期，一些实验室和制药公司为争夺“女性特质”的市场，竞相合成雌激素的类似物或寻找新的方法来有效地纯化雌激素。有两种使用最广泛的药物：一种是己烯雌酚（或称“DES”），是在伦敦通过生物化学的方法合成的人工雌激素；另一种是普力马（Premarin），是在蒙特利尔从马尿中提取纯化的天然雌激素（合成的雌激素类似物DES，在随后的章节里将展示它邪恶的一面）。

起初，普力马［这个名字来自于“怀孕的马尿”（pregnant mare urine）］和DES都是作为治疗更年期的万能药。但是对哈金斯来说，合成雌激素的存在具有另一个显著不同的意义：他可以通过注射这些药物使男性身体“女性化”，并使前列腺癌患者体内停止生成睾酮。他称此方法为“化学阉割”。他再一次有了惊人的发现。就像通过手术去势一样，对患有攻击性前列腺癌的病人实施女性激素快速反应治疗（即“化学阉割”），往往只有很小的副作用——最突出的只是产生类似更年期的潮热症状。前列腺癌并没有被这些类固醇激素治愈；反而在患者复发时对这种激素治疗产生了耐

受性。但是，这长达几个月的缓解，证明了激素操纵疗法可抑制激素依赖性癌症的生成。要缓解癌症并不需要一味地使用滥杀无辜的细胞毒药（如顺铂或氮芥）。



如果可以通过阻断睾酮作用而使前列腺癌被饿死，那么可否应用激素阻断疗法来治疗另一种激素依赖性癌症？至少有一个明显的候选——乳腺癌。19世纪90年代末，大胆的苏格兰外科医生乔治·比特森（George Beatson）试图制定新的手术方案来治疗乳腺癌。他从苏格兰高地的牧羊人那里得知，摘除奶牛的卵巢可以改变它们的泌乳能力，并由此改善它们乳房的质量。比特森并不理解这种现象的生理基础（当时，雌激素，即卵巢激素尚未被多伊西发现），但他对卵巢和乳房之间无法说明的联系感到好奇。于是，他通过外科手术摘除了三个患有乳腺癌的女性的卵巢。在卵巢和乳房的激素回路尚未明确的年代，这种做法就好像通过切除肺来治愈脑损伤一样，是无法解释清楚的非正统治疗方案。但是，令比特森感到惊讶的是，他的三个病例均对卵巢摘除表现出明显的反应：乳腺肿瘤细胞急剧萎缩。伦敦的外科医生试图在更多女性患者中重复比特森的发现，但结果却不尽相同，只有约2/3的患者产生了上述反应。

这样时好时坏的手术结果令当时的生理学家大惑不解。早在1902年，就有一位外科医生写道："医生不可能预先知道手术会取得什么结果，其效果相当不确定。"手术切除一个远端器官如何能影响癌细胞的生长？而且让人急迫的是，为什么只有部分病例产生反应应答？这种现象几乎又让人想起在体内持续循环的神秘体液，盖伦所说的黑胆汁。但是，为什么这个体液元素只在部分罹患乳腺癌的妇女体内活跃呢？



差不多30年后，多伊西发现的雌激素部分地回答了第一个问题。雌激素是卵巢分泌的主要激素。正如睾酮对正常前列腺具有重要意义一样，不久，雌激素也被证明与正常乳腺生长和功能维持息息相关。乳腺癌是否也受卵巢生成的雌激素刺激？如果是这样，就提出了所谓的比特森谜题（Beatson's puzzle）：为什么一些乳腺癌在切除卵巢后萎缩，而另一些全然没有反应？

20世纪60年代中期，与哈金斯密切合作的芝加哥化学家、年轻的埃尔伍德·詹森（Elwood Jensen）差点解决了比特森的谜题。詹森最初研究的不是癌细胞，而是拥有正常生理功能的雌激素。詹森知道，激素通常通过结合靶向细胞的受体而起作用，但属于类固醇类的雌激素的受体仍然不为人所知。1968年，詹森用放射性标记的雌激素做诱饵，发现了雌激素的受体，

即那些负责绑定雌激素、传输信号到细胞的分子。

现在，詹森提出了问题：乳腺癌细胞是否也同样拥有这个受体。出乎意料的是，有些有，有些没有。事实上，乳腺癌的病例可以分为两种类型：一种是受体高水平表达的ER阳性肿瘤；另一种是低水平表达的ER阴性肿瘤。

詹森的观察结果为比特森谜题提供了一种可能的解释。也许乳腺癌细胞对切除卵巢后显著不同的应答反应，取决于癌细胞是否有雌激素受体。具有受体的ER阳性肿瘤，保留了它们对雌激素的渴望。ER阴性肿瘤则已自我摆脱了对受体和激素的依赖。因此詹森提出，ER阳性肿瘤会对比特森的手术产生应答，而ER阴性肿瘤则会毫无反应。

验证这个理论最简单的方法就是开展一项实验——对ER阳性和ER阴性肿瘤的女性患者施行比特森的手术，确定癌细胞的受体状态是否如预测地产生应答反应。但是，手术已经过时了（因为切除卵巢会产生许多其他严重的副作用，如骨质疏松症）。另一种替代的方法是用药物手段来抑制雌激素的功能，就像女性版的哈金斯式化学阉割法。

但是，詹森却没有这样的药物。睾酮不起作用，并且也没有人在研发“抗雌激素”。制药公司长期、顽固地追逐治疗更年期药物和新的避孕药（使用合成雌激素），早已放弃了研发“抗雌激素”，而且也没有兴趣为抗癌进行开发。正如詹森所言，在这样一个被“细胞毒性化学疗法”的美好愿景催眠、控制的时代，“人们对于发展内分泌（激素）疗法来治疗癌症缺乏热情。联合化疗被认为更有可能成功治愈癌症，不仅是乳腺癌，还有其他固体肿瘤。”开发抗雌激素，也就是传说中女子永葆青春的“拮抗剂”，被普遍认为是浪费精力、金钱和时间。



因此，1962年9月13日，帝国化学工业公司（ICI）才华横溢的英国化学家团队为名为“ICI 46474”或三苯氧胺（tamoxifen）的化学物质申请专利时，几乎无人注意。这项发明原本要作为一种避孕药：它是由激素生物学家阿瑟·沃波尔（Arthur Walpole）和合成化学家多拉·理查森（Dora Richardson）领导的ICI公司“生育控制计划”的团队完成的。他们最初设想鸟翼般的结构使三苯氧胺完美地栖息在雌激素受体打开的双臂上，成为一个雌激素的潜在刺激因子。但是结果截然相反，它非但没有开启雌激素信号，充当避孕药，还令人惊讶地在许多组织中切断了雌激素的作用。这是一种雌激素拮抗剂——因此，被认为是一种无效药物。

然而避孕药和抗癌药之间的联系在沃波尔心中挥之不去。他了解哈金斯通

过手术去势治疗前列腺癌的实验，也知道比特森的谜题几乎已由詹森解开。他的具有抗雌激素性质的新药，又引发出了一种有趣的可能性：ICI 46474可能是无用的避孕药，但他推测，该药有可能对雌激素敏感的乳腺癌有作用。

为了验证这一想法，沃波尔和理查德森决定寻求临床合作者。他们理所当然地想到了曼彻斯特的柴郡医院（Christie Hospital），这是世界著名的癌症中心，从帝国化学工业公司位于阿尔德雷（Alderley）园区的研究校区过去，穿过柴郡起伏蔓延的山峦，只需一段短暂的路程。并且，这里还有一位现成的合作者，玛丽·科尔（Mary Cole），曼彻斯特的一位肿瘤学家和放疗师，对乳腺癌特别感兴趣。科尔被患者和同事亲切地称为莫亚，她坚强好胜，一丝不苟，对患者鞠躬尽瘁。她的病房住满了晚期和转移性乳腺癌的女性患者，她们中的许多人正在快速地走向死亡。莫亚愿意尝试任何药物来挽救这些妇女的生命，即使是被遗弃的避孕药。

1969年夏末，科尔的实验在柴郡展开。46名患乳腺癌的妇女接受了ICI 46474片剂实验。科尔没抱太大的希望，认为部分人能有反应就不错了。但是，有10名患者几乎立刻产生了显著的反应。乳腺中的肿瘤明显萎缩，肺转移瘤缩小，骨痛消失，淋巴结也软化了。

就像哈金斯的前列腺癌患者的情况一样，在这群受试妇女中，许多对药物产生反应的人最终复发了。但是，实验的成功是无可争议的，对这个原理的证明也名垂青史。取得成功的，不是以经验性试错法摸索发现的细胞毒药，而是针对癌细胞的特定通路设计的药物，促使转移性肿瘤得到缓解。

三苯氧胺在马萨诸塞州什鲁斯伯里（Shrewsbury）的一间名不见经传的制药实验室里圆满完成了旅程。1973年，在伍斯特基金会实验室（一个涉及新避孕药开发的研究中心）工作的生化学家，克雷格·乔丹（V. Craig Jordan）研究了癌症对三苯氧胺治疗方案产生响应的模式。他用一项简单的分子技术给乳腺癌细胞染色检测埃尔伍德·詹森在芝加哥发现的雌激素受体，通过这个实验，比特森谜题的答案跳了出来。表达雌激素受体的癌细胞对三苯氧胺是高度敏感的；而缺乏雌激素受体的癌细胞，则对其毫无反应。至此，近百年前，在英国观察到的乳腺癌女性患者摘除卵巢后，术后不稳定、应答反应有好有坏现象背后的原因，终于真相大白。表达雌激素受体的细胞，可以结合三苯氧胺，而这种药物（一种雌激素拮抗剂）切断了雌激素的反应，从而阻止了该细胞的生长。但是，ER阴性细胞缺乏该药物的受体，从而对它不敏感。这个简单的模式令人满意。在癌症研究史上，第一次由一个核心分子逻辑把药物、药物靶向受体及癌细胞结合在了一起。

① 将动物以外来方式除去生殖系统或使其丧失功能称为去势。方法有化学方式及外科手术进行。——编者注

霍尔斯特德的骨灰

我宁做烈火余灰，也不做浮尘飞扬！

——杰克·伦敦（Jack London）

如果我不能好转，你会赶我走吗？

——20世纪60年代一位癌症患者致她的医生

莫亚·科尔的他莫昔芬（tamoxifen）试验，最初是为治疗女性转移性晚期乳腺癌而设计的。但随着试验的进行，科尔开始考虑另一种尝试。通常情况下，新的抗癌药物的临床试验，对病情越来越重的患者，往往会无情地逐渐增强用药量（每当一种新药的消息一传播开来，就会有越来越多绝望的患者为拯救自己的生命孤注一掷地作最后一搏）。但是科尔倾向于反其道而行。如果是患早期肿瘤的女性，能否用他莫昔芬治疗呢？如果一种药物可以阻止IV期乳腺癌广泛的转移性、侵略性的发展，那么，它对仅在淋巴结区域内扩散的局部II期乳腺癌是否会有更好的效果？

科尔兜了一圈后不知不觉地回到了霍尔斯特德的逻辑。霍尔斯特德发明了根治性乳房切除术，依据的前提是：早期的乳腺癌需要被完全彻底地攻击——通过手术来“净化”疾病想得到的每个寄宿地，即使此时还没出现可见的癌症。结果是，荒诞地损毁人体的乳房切除术，不分青红皂白地强加给那些患有微小的、局部限制性肿瘤的妇女，为的是避免它恶化或转移到远处器官。但是科尔现在开始怀疑，霍尔斯特德彻底清除癌症积弊的出发点虽好，却用错了工具。既然手术无法消除癌症看不见的寄宿地，或许需要的是一个强力的化学药品——做全身性治疗，也就是从1932年以来威利·梅耶一直梦想的“术后处理”。

在他莫昔芬出现之前，国家癌症研究所的一群叛逆研究员就已经有了类似的想法。1963年，大概是莫亚·科尔在曼彻斯特完成实验的十年前，33岁的国家癌症研究所肿瘤学家保罗·卡蓬（Paul Carbone）曾做过一项实验，以了解化疗对手术完全切除早期原始肿瘤的女性（没有可见肿瘤遗留）是否有效。卡蓬是受了研究所叛逆者的守护天使李敏求的启发，这位学者因为用甲氨蝶呤治疗肿瘤已明显消失的胎盘肿瘤妇女，被研究所开除了。

虽然李敏求被屈辱地解雇，但这一令他生涯受挫的技术——用化疗来“净化”体内残留的肿瘤细胞，却在该研究所赢得了越来越多的声望。卡蓬在他的小范围试验中发现，手术后进行化疗，可以降低乳腺癌的复发率。他和他的团队用拉丁文单词“adjuvant”（辅助）来描述这种形式的治疗。卡

蓬认为，辅助化疗可成为外科医生的小帮手。它可以完全根除手术残留的、只有在显微镜下才可见的癌细胞，从而灭绝早期乳腺癌在体内残余的恶性病灶，在本质上完成霍尔斯特德为自己设定的艰巨的净化任务。

但是，外科医生对其他人的帮助根本不屑一顾，尤其是化疗专家的协助。直到20世纪60年代中期，当根治手术变得越来越饱受质疑时，大多数胸外科医生已经把化疗专家看作绝对不可信任的劲敌，更不会指望靠他们来改善手术效果。外科医生在很大程度上主导着乳腺癌领域，因为他们负责诊断所有的患者，卡蓬几乎无法招募到任何患者去扩大他的实验。科尔回忆说："除了偶尔在国家癌症研究所接受乳房切除手术的妇女……这项研究根本无法开始。"

但是卡蓬找到了一个替代方案。外科医生对他退避三舍，于是他转向躲避同行的伯尼·费舍尔（Bernie Fisher）①，那个深陷乳腺外科根治术争议旋涡的外科医生。费舍尔立刻就对卡蓬的想法产生兴趣。事实上，他也试图把化疗与乳房手术切除术结合起来，沿着类似的路线做试验。但即使是费舍尔，也分身乏术。他自己的试验NSABP-04（根治手术和非根治手术的对比测试）也是一路跌跌撞撞，他很难再说服外科医生加入乳腺癌化疗与手术相结合的实验。

这时，一个意大利团队前来救驾了。1972年，正当国家癌症研究所在全美到处寻找一个地点以测试"术后辅助化疗"时，肿瘤学家吉安尼·博纳东纳（Gianni Bonadonna）来到贝塞斯达参观访问该研究所。博纳东纳穿着量身定做的米兰礼服，风度翩翩、无可挑剔，立刻给国家癌症研究所留下了美好的第一印象。他从德维塔（DeVita）、卡内洛斯和卡蓬那里得知，他们都曾经测试不同药物的组合来治疗晚期乳腺癌，已发现有一个组合很有可能起作用，其组成药物为：环磷酰胺（Cytoxan，氮芥替代品），甲氨蝶呤（methotrexate，法伯研究的氨基喋呤的一个变种），氟尿嘧啶（fluorouracil，DNA合成抑制剂）。这个被称为CMF的方案，相对而言具有最小的副作用，但又有相当大的活性，可以阻止细微的肿瘤，是乳腺癌辅助治疗的理想组合。

博纳东纳在米兰一个叫肿瘤研究所（Instituto Tumori）的大型癌症中心工作，他与那里的首席乳房外科医生翁贝托·韦罗内西（Umberto Veronesi）有着亲密的友谊。他们俩是唯一一对可以彼此倾谈的外科医生和化疗医生。翁贝托·韦罗内西被卡蓬说服（卡蓬当时仍然挣扎着想在美国推行类似的试验），提出了一个大型随机试验，研究早期乳腺癌乳腺切除手术后的化疗。他们立即得到了国家癌症研究所同意试验的合同。

该所研究人员体会到了这一合约的讽刺意义。在美国，抗癌药物的前景深受内部分裂之痛，以至于对癌宣战之后，国家癌症研究所资助的最重要的

细胞毒性化疗试验，不得不迁移到另一个国家进行。



博纳东纳从1973年夏开始着手他的试验。截止到那年的初冬，他已经随机对400个妇女进行了试验：其中一半不予治疗，另一半用CMF组合治疗。韦罗内西是这个试验的重要支持者，但是别的乳腺外科医生仍旧对此毫无兴趣。博纳东纳回忆说：“外科医生不仅仅是怀疑，简直是敌对，他们一点也不想有所了解。那个时候只有非常少的化疗专家，而且所受评价也不高；当时外科医生的态度是，‘化疗专家为中晚期患者提供药物；而我们外科医生做手术，让病人实现终生缓解……外科医生几乎很少再次看到他们的病人，我认为他们不想听到有多少病人因单纯手术治疗而倒下。这是事关面子的问题’。”

1975年冬天，一个多云的早晨，博纳东纳飞抵布鲁塞尔，在欧洲肿瘤学会议上，就自己的研究成果作了报告。此时不过是实验才刚刚做完的第二年。博纳东纳报告说，两个试验组的结果有明显差异。在没有治疗的一组中，有近一半的妇女病情复发；在接受辅助疗法的一组中只有1/3妇女病情复发。辅助化疗已经阻止了约1/6的乳腺癌受治妇女的复发。

这个消息简直太出人意料了，以至于迎接他的是观众不知所措的沉默。博纳东纳的演讲已经动摇了癌症化疗的领地。直到在回米兰的飞机上，在距离地球表面一万米的高空中，同航班的其他研究者才如梦初醒纷纷向博纳东纳提问。



吉安尼·博纳东纳著名的米兰试验留下一个亟待解决的问题。如果辅助性CMF化疗能降低早期乳腺癌患妇的复发率，那么辅助性他莫昔芬（科尔小组研制的另一种抗乳腺癌活性药物）也可以减少局部ER阳性乳腺癌妇女的术后复发率吗？莫亚·科尔在用抗雌激素治疗早期乳腺癌的本能感觉，是正确的吗？

这是一个伯尼·费舍尔无法抗拒、需要直面的问题，虽然回答这个问题涉及其他几个试验。1977年1月，在科尔发表他有关转移性癌的他莫昔芬试验五年后，费希尔从乳腺癌患者中招募了1 891位雌激素受体为阳性（ER阳性）的妇女，她们的癌细胞仅仅扩散到腋窝淋巴结。他对这些妇女一半用他莫昔芬来治疗，另一半则不用。到1981年，两组试验结果显著不同。用他莫昔芬治疗的患者，手术后癌症复发率降低了近50%，其中对50多岁的患者效果尤为突出。以往这个年龄段的患者一般比较耐受标准化疗方法，同时也是最有可能复发侵略性、转移性乳腺癌的群体。

三年后，也就是1985年，当费舍尔重新分析复发和存活的偏离曲线时，他发现他莫昔芬治疗的效果更加显著了。把其中500多个年龄超过50岁的妇女分配给各组，他莫昔芬预防和阻止了其中的55位患者发生复发或死亡。费舍尔用一个几乎无任何明显副作用的靶向荷尔蒙药物，改变了乳腺癌的术后生物学。



到20世纪80年代初，大胆的新治疗模式就这样从旧范式的灰烬中崛起了。霍尔斯特德治疗早期癌症的幻想，在辅助治疗中重生。埃尔利希的抗癌“神奇子弹”转世为对乳腺癌和前列腺癌的抗激素治疗。

没有一个治疗方法可以自称彻底治愈。辅助治疗及荷尔蒙治疗通常不能消灭癌症。激素治疗可以促成几年甚至十几年较长时间的缓解效果，辅助治疗主要是用一种清洁手段来清除体内残余癌细胞。它可以延长寿命，但是很多病人最终还是病情复发。最后，往往在几十年的缓解之后，具有化疗抗性和荷尔蒙抗性的癌变不顾曾经做过的介入，仍然发生生长，把在治疗中建立起来的平衡，打翻抛到一边。

尽管这两者没有提供决定性的治愈方法，但是有力地巩固了癌症生物学和癌症治疗的几个重要原则。首先，正如卡普兰发现的霍奇金病的情况，这些试验再次清楚、深刻地传递了癌症具有巨大的异质性的信息。乳腺癌或前列腺癌都具有不同的形式，每种形式都具有独特的生物学行为。这种异质性是基因性的：例如在乳腺癌中，一些变型（variant）对激素治疗有应答，而另一些变形却对激素反应迟钝。这种异质性也是解剖性的：某些癌症只局限在乳房中，还有一些则倾向于蔓延到远端器官。

其次，理解了异质性具有深刻的影响。正如谚语所说“了解你的敌人”，费舍尔和博纳东纳的试验表明，在抢着去治疗癌症之前，必不可少是“去了解你的敌人”。例如把乳腺癌细致地分成不同的发病阶段，这是博纳东纳研究成功的一个关键性先决条件：不能像治疗晚期乳腺癌一样治疗早期乳腺癌。ER阳性和ER阴性肿瘤细分法对费舍尔的研究至关重要：如果不分青红皂白地用他莫昔芬对ER阴性乳腺癌进行试验，它有可能因为对患者没有益处而被丢弃。

这些试验所强调的对癌症的微妙不同的理解，令人们对抗癌药物产生了冷静的反思。正如国家癌症研究所所长弗兰克·劳舍尔在1985年说道：“我们十年前都比较幼稚。我们希望应用单一的药物会产生一个巨大的收益。现在我们明白，治疗比我们想象的要复杂得多。我们是乐观的，但并不指望全垒打。到目前为止，我们能有一系列一垒或二垒打就会很高兴了。”

然而一举消灭、一网打尽癌细胞的比喻（“同一种病因、同一种疗法”）依旧主宰着肿瘤界。辅助化疗和激素治疗就像在战斗中宣布停火一样，仅仅表明需要更猛烈的攻击。部署一整套细胞毒性药物，把机体驱动到死亡边缘以消灭其体内的内脏癌变，仍然是人们无法抗拒的诱惑。因此，癌症医学仍然蹒跚前行，不惜放弃尊严、明智或安全。肿瘤学家从中获得了自信，亦充满了狂妄，他们被药的效力所催眠，把病人以及自己的学科推向了灾难的边缘。1977年，生物学家詹姆斯·沃森（James Watson）曾就癌症的未来警告人们：“我们在第一幕就把气氛毒害到如此地步，以至于任何一个体面人都不愿意再把戏看完。”许多癌症患者被迫陷入第一幕，他们别无选择，只能眼睁睁地把这部毒戏看到最后。



一位患者的女儿用简洁的语言告诉我说“越多越好”（我曾像建议某些癌症患者一样，委婉地建议她“可能越少越好”）。患者是一位意大利老妇人，她的肝癌已经转移到整个腹部。她来到马萨诸塞州总医院寻求化疗、手术或放疗，如果可能的话，三种一起做。她说着一口结结巴巴、口音浓重的英语，说话时经常停下来喘气。她的皮肤呈灰黄色，我很担心这个颜色会更加明亮，那标志着肿瘤完全阻碍了胆管，胆色素充满了她的血液。她已经筋疲力尽，就连我为她做检查的时候也时睡时醒。我让她双手掌向上伸直，像示意停止通行一样，看是否有震颤的动作，这个动作往往是早期肝功能衰竭的迹象。值得庆幸的是没有震颤。但可以听到腹腔内部有沉闷的液体声，可能是因为充满了恶性病变细胞。

这位患者的女儿是一名内科医生，她用鹰一样紧张的眼神盯着我做完检查。这是女儿中年时和母亲的角色互换，她在用母性本能反哺且以加倍强烈的方式关怀自己的母亲。女儿想给母亲最好的照顾：最好的医生、能看到笔架山（Beacon Hill）风景的最好病房，以及用特权和金钱可以买到的最好的、最强效的、最猛烈的药物。

但是这位老年妇女甚至连最温和的药物都很难承受。她的肝脏虽然还没有完全丧失功能，但已经接近崩溃的边缘；细微的迹象表明，她的肾脏也几乎无法工作。我建议尝试姑息药物，比如做个可以改善她症状的单一的药物化疗，而不是推行更强硬的方案治疗不治之症。

这位老妇的女儿看着我，仿佛我疯了一样。最后，她对我怒目而视地说：“我来到这里是为了得到治疗，不是寻找临终安慰。”

我答应她询问更多有经验的医生来重新考虑权衡。或许因为我太仓促地对这位老妇的病情下了结论。几周后，我得知她和女儿找到另外一位医生，应该是一位更愿意勉为其难地满足她们要求的医生。我不知道这位老人是

死于癌症，还是死于治疗。



肿瘤学界的第三个不同的声音出现在20世纪80年代，虽然这种声音已经在癌症学的边缘回响了几百年。由于一个接一个的化疗和手术试验在降低晚期癌症死亡率面前宣告失败，因此这一代外科医生和化疗专家在无法治愈患者的情况下，转而开始学习照顾病人的艺术。

这是一门不连贯而且让人不舒服的课程。姑息治疗，是关注症状缓解和安慰的医学分支，被视为癌症治疗的反物质，对其正面的否定，承认其口若悬河的成功是失败。单词“姑息”（palliate）来自于拉丁语“托词”（palliare）——它提供缓解疼痛，被视为是掩盖了疾病的本质，掩盖症状而不是攻击疾病。关于缓解疼痛，波士顿一个外科医生在20世纪50年代这样写道：“如果有持续疼痛，且手术亦不能直接攻击病理损害本身以缓解疼痛……则痛苦的减轻只可以通过用手术干扰感觉通路来实现。”手术的替代选择就是更多的手术——以毒攻毒。止痛用的鸦片类药物，如吗啡或芬太尼被刻意地拒绝了。作者继续写道：“如果不给予手术，患者注定要变成鸦片类药物的瘾君子，身体每况愈下，更糟糕的甚至会自杀。”这样的考虑极具讽刺性，因为霍尔斯特德本人在制定根治手术理论的时候，就已经对可卡因和吗啡上瘾了。

可想而知，重建癌症患者理智和尊严的生活这一临终护理运动的浮现成形，不是源自痴迷于治愈的美国而是来自于欧洲。它的创始人是塞西莉·桑德斯（Cecily Saunders），一位曾经的护士，后来在英国经过再培训后成为医生。20世纪40年代末，桑德斯在伦敦曾经照顾一个来自华沙的因癌症而垂死的犹太难民。这名男子把自己毕生积蓄的500英镑都留给了桑德斯，唯一的遗愿就是“给她家开一扇窗户”。当20世纪50年代，桑德斯开始走进和探索被遗忘的伦敦东区的癌症病房时，她才亲身体验到那个神秘请求的意思：她看到绝症患者往往被忽视了尊严、缺少止痛的治疗，甚至得不到最基本的医疗护理。简直可以说他们的生活被局限在没有窗户的房间里。桑德斯发现，这些“无望的患者”已成为肿瘤学的弃儿，在他们的战斗中，无法找到任何与胜利有关的修辞，于是他们像没用的伤兵一样，被弃之不顾，无人问津。

桑德斯发明了或者说是复兴了相反学科——姑息疗法，作为回应，回避了“姑息照料”。她写道，这是因为“照料是一个柔软的字眼”，永远不会赢得医学界的尊敬。如果肿瘤学家不能亲自向绝症患者提供应有的护理，就会求助于其他专家，如精神科医生、麻醉医生、老年医学医生、物理治疗师和神经学家，让病人无痛苦和优雅地死去。而她也会把垂死的病人从癌症病房里转移出去：1967年，她在伦敦创建了安养院，该院是为了专门照

顾那些病危临死的患者而设置的，起名为圣·克里斯托夫（St. Christopher）：不是死亡，而是以旅行者的守护圣徒命名的。

桑德斯的行动花了整整十年的时间才传到美国，并渗透进充满乐观的肿瘤病房。一名病房护士回忆说："向患者提供姑息治疗，遭遇到如此深层的抵抗，以至于在我们建议放弃拯救生命，转而拯救尊严的时候，医生甚至不会用眼睛看我们……医生对死亡的气息过敏。死亡意味着失败，和疾病斗争的失败——这是他们医生的死亡，是医学的死亡，也是肿瘤学的死亡。"

为患者提供临终护理需是庞大的再想象和再创造行为。同那些为开发新药物和新型手术规范而进行的试验相比，缓解疼痛和痛苦的试验，同样是严格精确地进行的。试验的结果，推翻了几个有关疼痛的教条，同时发现了一些新的、意想不到的基本原则。鸦片制剂被大量用于安抚癌症患者，并不会导致病人成瘾、病情恶化和自杀等事件；反之，它们缓解了恶化过程中的焦虑、痛苦和绝望。有效地利用新型止吐药物，大大改善了化疗患者的生活。1974年，耶鲁-纽黑文医院建立了美国第一家临终关怀中心。到80年代初，按桑德斯模式建立的癌症患者临终关怀收容所，已经遍布全世界，其中英国最为突出，80年代末已经有近200个临终关怀中心在运作。

桑德斯拒绝承认临终关怀事业是在"挖癌症治疗的墙脚"。她写道："提供……临终关怀，不应该当成孤立于抗癌斗争之外的负面做法。它虽然出现在抗癌斗争让人难以想象并且毫无收益的败退阶段，但在许多方面，临终关怀的原则，同那些其他阶段所需要的基础护理和治疗是一样的，虽然它的回报是不同的。"

这也是在了解敌人。

---

① 即前文的伯纳德·费舍尔。

统计癌症

我们必须学会以与计数死者同样专注的心，去计数生者。

——奥黛丽·罗尔蒂（Audre Lorde）

统计是这代人的宗教信仰，是它的希望，也是它的救赎。

——格特鲁德·施泰因（Gertrude Stein）

1985年11月，肿瘤学正处在关键性的十字路口，一边是严峻的现实，一边是过去夸口的承诺。哈佛大学生物学家约翰·凯恩斯（John Cairns）复活了抗癌战争中衡量战争进展的工作。

“复活”一词，隐含着埋葬的意思，自从1937年《财富》杂志发表抗癌文章以来，对癌战争的综合评估，实际上已经被奇怪地埋葬在过剩的巨量信息中。每一个轻微的落脚声、每一个无限小的步伐，都被媒体那样痴迷地报道，令人几乎不能识别该领域作为一个整体的发展轨迹。在某种程度上，凯恩斯正在对前十年锱铢必较的观点做出反应。他想从细节中脱离出来，鸟瞰全局——癌症患者是否普遍活得更久了？自1971年以来对抗癌的巨额投资，已经转化成有形的临床成果了吗？

为了对显然很模糊的“进展”进行量化，凯恩斯从一部始于“二战”时的陈旧发霉的癌症记录开始，这是一个对各州的癌症相关死亡的统计记录，并按涉及的癌症类型进行了细分。凯斯恩在《科学美国人》（Scientific American）中写道：“这些档案，精确展示了癌症自然史的画面，并且构成了讨论任何治疗的必要的起始点。”他希望通过钻研这些记录，画出癌症的演变，不是几天或几个月，而是几十年间的模样。

凯恩斯从癌症记录着手，用它来估计自20世纪50年代以来随着肿瘤学治疗的发展而拯救的病人数（手术和放射疗法在20世纪50年代之前就已出现，因此被排除在外；凯恩斯更大的兴趣在于自20世纪50年代以来，生物医学研究快速扩张中出现的进展）。他把治疗进展分成不同的类别，然后根据它们对癌症死亡率的相对影响做出数值预测。

这些范畴中的第一种是“治愈性”化疗，即国家癌症研究所的弗雷、弗雷瑞克，印第安纳的艾因霍恩及其同事所大力推动的方法。如果把能被化疗治好的癌症亚型的治愈率相对宽松地设为约80%或90%，那么，凯恩斯估计，每年总共挽救了2 000～3 000条生命，包括700名患急性淋巴白血病的孩童、约1 000名患霍奇金病的患者、300名患晚期睾丸癌的男性、20～

30名患绒毛癌的女性（淋巴的非霍奇金病变体，到1986年能用多重化疗治愈，这又增加了额外的2 000条生命，治愈总数接近5 000例。但凯恩斯并没在最初的统计中计入这些治愈者）。

“辅助”化疗，即术后的化疗，如博纳东纳和费希尔的乳腺癌实验每年的贡献是大约拯救了另外的10 000～20 000条生命。最后，凯恩斯也把可检测早期癌症的诊断战略纳入考量（如巴氏子宫颈抹片检查和乳房X射线照片）。他粗略估计，这些又每年避免了10 000～15 000例与癌症相关的死亡。大体而言，每年总共拯救约35 000～40 000条生命。

1985年，这个数字与每年癌症的发病率对照，每10万美国人中有448个新的癌症病例，或者每年约有100万美国人发病，1985年癌症的死亡率是每10万人中有211例死亡，或者说每年总死亡人数为50万。简而言之，即使是相对乐观地估计拯救的病例人数，在美国每20个被诊断为癌症的病人中，以及每10个死于癌症的病人中，不到一个会受益于疗法和筛检的进步。

凯恩斯并没有因为这个数字太低而感到意外，事实上，他认为，自知自重的流行病学家也应该不感到意外。在医学史上，从没有仅仅依靠治疗方案就摧毁重大疾病的先例。比如，如果一个人绘出肺结核死亡数下降的曲线，就会发现，死亡数下降在新抗生素登场前几十年就已经发生。比灵丹妙药更强有力的，是相对不引人注意的市政设施的变化——更好的饮食起居、居住环境、卫生设施，污水处理系统和通风设备的改善，降低了美国和欧洲的肺结核死亡数。因为疫苗的出现，脊髓灰质炎和天花也逐渐变少。凯恩斯写道：“疟疾、霍乱、伤寒、肺结核、坏血病、糙皮病和过去其他灾祸的死亡数，在美国已经逐渐变小，是因为人类已经学会如何预防这些疾病……把大部分工作都投入到治疗上，就等于否定了先前的成就。”



虽然凯恩斯的文章在政界有广泛的影响，它仍然缺乏统计学上画龙点睛的一笔。它需要的是对多年来癌症死亡率比较趋势的某种量化——1985年与1975年相比，死于癌症的人是更多了还是更少了？1986年5月，距凯恩斯恩文章发表不到一年，他哈佛大学的两名同事，约翰·贝勒（John Bailar）和伊莱恩·史密斯（Elaine Smith），恰好在《新英格兰医学杂志》上给出了这种分析。

要理解贝勒-史密斯分析，我们首先得了解它不是什么。从一开始，贝勒就排斥了病人最熟悉的指标：存活率随时间的变化。五年存活率衡量的是病人在确诊之后五年内的存活率。但是存活率分析有一个陷阱，它易受偏差

的影响。

要理解这些偏差，让我们设想两个相邻的村庄，有相同人口和相同的癌症死亡率。平均而言，两个村子诊断出癌症的患者年纪是70岁，诊断后，病人存活了10年，80岁死亡。

假设其中的一个村庄，引进了高度敏锐的癌症检测手段，比如将血液里阻碍蛋白（protein Preventin）的浓度作为癌症的标记。假设阻碍蛋白法是一个完善的侦测试验。阻碍蛋白呈“阳性”的男女，就直接被计入患癌症的人群。

我们进一步假设，阻碍蛋白是一个极其敏感的检查，能揭示很早期的癌症。因为这项难以置信的测试会越来越早地抓出癌症，所以引进后不久，甲村诊断出癌症的平均年纪就会从70岁变成60岁。然而，由于引进阻碍蛋白测验之后，并无有效的治疗介入，两个村子平均死亡的年龄仍然相同。

对于没经验的观察者来说，这个方案可能会产生奇怪的效果。在甲村，阻碍蛋白诊断起了作用，现在检查出癌症的年龄是60岁，病人死于80岁，有20年的存活期；在乙村，没有阻碍蛋白诊断，70岁时才检测到癌症，病人死于80岁，有10年的存活期。然而，“增加”的存活时间，不可能是真实的。阻碍蛋白，怎么能仅凭其存在，而没有任何介入治疗，就增加了存活时间呢？

答案是显而易见的：存活时间的增加，当然是一种假象。存活率看起来增加了，但其实是由于诊断方法改进而使诊断时间提前，从癌症诊出到死亡之间的时间增加了。

避免这种偏差的简单方法是，去衡量总死亡率，而不是存活率（上面的例子中，即使在引入早期诊断的测试方法后，死亡率仍保持不变）。

但这样在方法上也有严重的瑕疵。“癌症相关的死亡”是癌症记录的原始数据，其统计数字来源于宣告病人死亡时医生登记的诊断结论。把原始数据在很长一段时间内作对比的问题在于：总的来说，美国全体居民（像别国一样）正在逐渐变老，癌症相关的死亡率必然随之慢慢增长。老人不可避免地会携带癌症，就像潮水携带着漂浮物。老年公民占更大比例的国家，似乎比年轻公民多的国家有更多的癌症缠身，即使真实的癌症死亡率并没变。

为比较随时间推移的样本，需要其他方法把两组人群调整到相同的标准上——事实上，是在统计学上实现一组人到另一组人的“缩放”。这把我们带到了贝勒分析中新观念的核心：为完成缩放，他使用了一种独特有效的标

准化处理，称之为“年龄校正”。

为理解年龄校正，请想象两组非常不同的人群。一组人群年轻人居多，第二组人群稍年长。如果要统计“原始”的癌症死亡人数，则较年长的人群会明显有更多的癌症死亡病例。

现在，设想一下对第二组做出校正，以消除年龄的差异。以第一组人群为参照，调整第二组，当年龄差异被消除后，死亡率也会按比例缩减。年龄校正后，两组人群现在包含相同数量的老人和年轻人，以及相应调整的死亡率，特定癌症产生了相同的死亡率。贝勒在几十年间反复执行这个运算：他每年把人群分成多个年龄组：20～29岁，30～39岁，40～49岁，以此类推，然后使用1980年的人口分布（任意选取，作为标准），把其他年份的人群转变为同样的分布。癌症发病率也相应调整了。一旦各组分布被调整成相同的具有标准结构的人口，该人群就可以随时间推移被研究和比较了。



贝勒和史密斯在1986年5月发表了他们的文章，撼动了肿瘤学界的根基。甚至连温和的悲观派人士凯恩斯也曾期望，随时间推移癌症相关的死亡率至少会小幅下降。但贝勒和史密斯发现，即使凯恩斯也实在是太过宽大了：1962年到1985年，癌症相关的死亡上升了8.7%。这一增长反映了多种因素，影响最大的是20世纪50年代吸烟率的增长，导致了肺癌的增长。

摆在眼前的事情是：美国癌症的死亡率并没下降。贝勒和史密斯悲伤地写道：“没有证据表明35年来坚持不懈改善癌症治疗的努力对临床效果（死亡率）这个最基本的标准，有太多的整体效果。”他们继续写道：“我们打输了抗癌战争，尽管有一些不常见的疾病（如儿童白血病和霍奇金病）取得了进展，改善了病情的缓解，有效地延长了生命……但这35年专注在提高治疗上的热切努力，必须被评价为十足的失败。”

在装腔作势的学术圈内，“十足的失败”这个短语别有深意。贝勒是在用这个词，向癌症当权派宣战，反对国家癌症研究所、反对价值数十亿美元的癌症治疗行业。一位记者把他形容为“国家癌症研究所的眼中钉、肉中刺”。医生们抨击贝勒的分析，说他是一个老爱唱反调的人、恐吓者、虚无主义者、失败者以及想法古怪的人。

可以预见，回应如洪流般涌现在医学杂志上。一个批评阵营争辩说，贝勒-史密斯的分析看上去令人惊恐，不是因为癌症治疗无效，而是因为没有实施足够强势的治疗。这些批评者说，化疗的实施比贝勒和史密斯臆想的要复杂得多；非常复杂，以至于大多数肿瘤学家对全剂量化疗的前景都非常

踟蹰。他们指出1985年的一项调查作为证据，当时估计只有1/3的癌症医生对乳腺癌使用了最有效的组合治疗。一位著名的评论家写道："我估计，早期积极使用多重化疗医治乳腺癌，可以挽救1万人的生命，而不是现在的仅仅挽救了几千人。"

这在原则上可能是正确的。1985年的调查表明，确实有许多医生实施的化疗剂量不足，至少按大多数肿瘤学家倡导甚至是国家癌症研究所的标准来说是不足的。但与之对立的观点——增强化疗可以增加存活率也还未经验证。对有些形式的癌症（如乳腺癌的某些亚型），增加剂量强度的确会增强疗效。但对绝大多数癌症来说，标准化疗药剂的更大强度的治疗，并不意味着更多的存活。从国家癌症研究所治疗儿童白血病经验中借来的教条猛力打击、提早打击并不是对所有癌症的通用解决方案。

加州大学洛杉矶分校流行病学家莱斯特·布雷斯洛（Lester Breslow）对贝勒和史密斯的观点做出了更精确的批评。布雷斯洛认为：尽管年龄校正的死亡率是评价癌症战争的一种方法，但它绝不是对进展或失败的唯一量度。事实上，只强调一种指标，贝勒和史密斯就得出了他们自己的谬误：他们过分简化了对进展的衡量方法。布雷斯洛写道："依赖单一进展指标做出衡量所存在的问题是当指标改变成另一个时，传达的印象会显著变化。"

布莱斯洛为了说明他的观点，提出了另一种衡量标准。他说，如果化疗治愈了所有5岁的孩童，他就挽救了整整65年的潜在寿命（假设所有人的平均寿命为70岁）。相比之下，以70岁的平均寿命为标杆，化疗治愈65岁的人，则只贡献了另外的5年。而贝勒和史密斯选择的衡量指标——年龄校正后的死亡率，不能检测到上述两种情况的任何差别。治愈年轻女子的淋巴瘤可以添50年的寿命，治愈乳腺癌的老妇人可能在来年便死于其他疾病，这两种治愈被评价为等效。如果用"被挽救的生命年数"来衡量癌症的进展，这个数字就会恰如人意了。所以，现在看来，我们是在赢得抗癌战争，而不是在走向失败。

布雷斯洛强调并没有建议用一种计算法代替另一种；他的道理在于表明了衡量本身是很主观的。他写道："我们做这些计算的目的，是要表明结论易受所选指标的影响。1980年，癌症是造成美国人（按65岁的标准计算）失去182.4万年潜在寿命的原因。但是，如果维持1950年的癌症死亡率，则失去的将是209.3万年的潜在寿命。"

布雷斯洛主张，对疾病的衡量本身就是一种主观活动：最后它必然成为对我们自己的衡量。客观的结果只能放在标准的事实上。凯恩斯或贝勒可以告诉我们癌症治疗挽救或丧失了多少绝对生命。但是，要裁决癌症研究的投资是否"值得"，就需要首先问一问"值得" 这一概念本身是怎样定义的：

延长5岁孩童的生命要比延长60岁老人的生命更“值得”吗？即使贝勒和史密斯的“临床结果最基本的衡量标准”——死亡，其实也一点都不基本。死亡（或至少社会含义的死亡）可以被用其他标准进行统计和再统计，往往会得出截然不同的结论。布雷斯洛认为，对疾病的评估，取决于我们对自身的评估。社会和疾病经常在平行的镜子中彼此相遇，彼此都对对方做罗夏墨迹测验（Rorschach test）。①



贝勒可能愿意承认这些哲学观点，但他有更实用的计划。他用这些数据证明了一个原理。正如凯恩斯已指出，要在人群层面减少一种疾病或任何疾病的死亡率，已知的唯一办法就是预防。贝勒认为，即使可以选择其他标准来评价抗癌进展，但预防这个战略，无疑是被狂热追求治疗的国家癌症研究所忽略了。

研究所的绝大部分经费有80%左右都用在了癌症治疗策略上，而用在预防研究上的经费只占20%（到1992年，这个数字增长到30%，在国家癌症研究所 20亿美元的研究预算中，有6亿花在了预防研究上）。1974年，国家癌症研究所所长弗兰克·劳舍尔向玛丽·拉斯克描述了该所的综合活动，他热情洋溢地写下对抗癌症三管齐下的方法：“治疗、康复、持续护理。”既没有提及预防，也没有提及早期症状检查：研究所甚至没把癌症预防当作核心项目。

私立研究机构也存在类似的一边倒倾向。例如，20世纪70年代在纽约斯隆-凯琳特纪念医院的近一百个实验室中，只有一个与预防研究项目有关。60年代初，当一名研究员调查了大群医生，他惊奇地发现，“没有一位医生”能够提出“关于癌症预防的想法、范例或理论”。他冷冷地记下预防的研究只排在“业余时间”。

贝勒认为，这些厚此薄彼的偏差，是20世纪50年代科学界精打细算的副产品：来自书籍中预测的高不可及的重大目标，如盖伯的《治愈癌症》；来自拉斯克派近乎催眠的“可在十年内治愈癌症”的信念；以及来自于研究者（如法伯）顽强坚持的热忱。这种愿景可以回溯到埃尔利希最喜欢的那个有魔力的词语“神奇子弹”上。进步、乐观、理性，这种神奇子弹和神奇治愈的憧憬决定性地把对癌症的悲观情绪扫地出门，彻底地改变了肿瘤学的历史图景。但是，“治愈”作为对癌症唯一的解决方法的定义已经成为僵化的教条。贝勒和史密斯指出：“如果要在抗癌症方面取得实质性的进展，似乎很有必要改变研究的重点，从研究治疗转而研究预防……在我们进一步追寻总是难以企及的“治愈”之前，我们应该用客观、直接且综合的方式面对过去的失望。”

① 罗夏墨迹测验是由瑞士精神科医生、精神病学家罗夏（HermannRorschach）创立，亦称罗夏墨迹（Inkblo）测验，或罗夏技术，或简称罗夏。罗夏测验因利用墨渍图版而又被称为墨渍图测验，现在已经被世界各国广泛使用。罗夏墨迹测验是最著名的投射法人格测验。测试方法是让受试者通过某种媒介，建立起自己想象的世界。而受试者可能会透过这无拘束的情景中，显露其个性。——编者注

|第四部分|

然而，首先该注意的是，20世纪60年代和70年代，针对环境和生活方式这类癌症诱因的预防方法的诞生，并未经历太多的困难，难的是改变这些可能成为诱因的旧传统。

——大卫·坎托（David Cantor）

预防医学的理念有点不美国。因为它意味着，首先要意识到敌人就是我们自己。

——《芝加哥论坛报》1975年

饮用牛奶亦可得出同样的相关性……没有一种访谈（可以）从病人中得到满意的结果……因为什么也没有证明出来，所以没有理由要按这个思路进行实验工作。

——美国卫生局局长伦纳德·舍勒（Leonard Scheele）论吸烟和癌症的关系

黑棺材

我母亲死的时候，我还小得很，

我父亲把我拿出来卖给了别人，

我当时还不大喊得清“扫呀，扫。”

我就扫你们烟囱，裹煤屑睡觉。

他就安安静静了，当天夜里，

托姆睡着了，事情就来得稀奇，

他看见千千万万的扫烟囱小孩

阿猫阿狗全都给锁进了黑棺材。

——威廉·布莱克（William Blake）

1775年，在埃尔利希幻想化学疗法，或魏尔啸支持癌细胞理论的一百多年前，在圣·巴塞罗穆医院工作的外科医生波希瓦·帕特（Percivall Pott）注意到自己诊室里阴囊癌病例显著上升。帕特做事有条不紊、执著隐遁；可想而知，他首先的冲动是尝试设计精致的手术，切除肿瘤。但是，随着病人源源不断地涌入他的诊所，他注意到了一个明显的特征：这些病人几乎都是烟囱清扫工和“爬烟囱男孩”——签了卖身契被送给清扫工当学徒的贫穷孤儿，他们被送入烟囱里清扫充满灰烬的烟道，通常身子近乎赤裸，沉浸在油烟中。联想到工种和疾病的关系，帕特深感震惊。他写道：“这种疾病，是某些人特有的……我指的是烟囱清扫工的癌症。这种疾病总是首先攻击……阴囊的下部，在此会产生疼痛、粗糙、丑陋的表皮溃疡，有坚硬且隆起的边缘……我从没在青春期以下的年龄中发现此类病例，我想，这就是为什么患者和外科医生都把它归类为性病的原因之一。用汞制剂进行治疗反而会加速恶化。”

帕特本可以轻易接受这个常见的解释。要知道在乔治王时代的英格兰，清扫工和爬烟囱男孩被普遍认为是疾病的“污水池”——身体肮脏，痨病、梅毒、水痘缠身，而且有“粗糙丑陋的溃疡”，这些症状很容易被归咎为性病，通常用有毒的汞剂进行治疗，或者直接弃之不顾。就像当时的顺口溜所说：梅毒是“一夜维纳斯，千夜汞相随”。但是帕特要寻找更深层、更系统的解释。他问：如果这种疾病是性病的话，为什么所有行业里只有一个

行业会感染？如果是一种与性有关的溃疡，那为什么用标准的汞剂药物治疗后会恶化呢？

百思不得其解，帕特不情愿地变成了流行病学家。他开始探索这种奇特疾病的病因，放弃了针对阴囊肿瘤制定新的手术方法。他注意到清扫工的身体每天都要与煤尘和灰烬长时间接触，并记录了那些微小不显眼的煤烟颗粒嵌入皮肤长达数天，而阴囊癌通常从皮肤表面被工人们称为烟尘疣的伤口处爆发。帕特仔细研究了这些观察结果之后，最终确定了他的怀疑：长期嵌在皮肤里的烟囱煤烟最可能是阴囊癌的诱因。

帕特的观察结果扩展了意大利帕多瓦的医师贝纳迪诺·拉马兹尼（Bernardino Ramazzini）的研究。1713年，拉马齐兹出版了不朽的著作《工人的疾病》（De Morbis Artificum Diatriba），书中记录了某些特定职业聚集型爆发的几十种疾病。他把这些疾病叫做“人为的疾病”——人工环境导致的疾病。帕特主张，煤烟癌也是这些职业病中的一种；只是在这一案例中，这种人为疾病的诱因可以被鉴定出来。尽管帕特缺乏描述这一诱因的词汇，但他确实发现了一种致癌物。[1]

帕特的工作含义深远。如果引起阴囊癌的是煤烟，而不是一些超自然的神秘体液（根据盖伦的观点），那么必然有两个事实是确实的：

第一，外部介质而非体液的不平衡，一定是癌变发生的根基。这个理论在当时非常激进，甚至帕特自己也犹豫不决。他写道：“这一切（起初）使它成为与老年癌症非常不同的病例，老年人的体液随年龄增长越发辛辣。”（帕特向盖伦致以了狡黠的敬意，同时削弱了盖伦的理论。）

第二，如果外来异物是真正的诱因，那么癌症就是可预防的，没有必要净化体液。既然这种疾病是人为产生的，那么同样也可以人为地解决它。清除致癌物质，随后癌症就会停止出现。

但要清除致癌物质，却是知易行难。18世纪的英国是一个工厂、煤和烟囱的国度，而另一面，则是童工和烟囱清扫工伺候着这些工厂和烟囱。虽然做烟囱清扫工的儿童为数很少（1851年之前，英国15岁以下的清扫工大概有1 100个），但他们仍然象征了经济对童工的依赖。四五岁的孤儿经常被以低价送给有经验的清扫工当学徒（在狄更斯的《雾都孤儿》中，黑皮肤、坏心肠的烟囱清扫工加菲尔德先生说过：“我想要一个‘学徒’，而且我已经准备好带他走了。”在奇怪的好运之下，奥利弗免于被卖给加菲尔德，而加菲尔德已经把两名学徒送入烟囱中，造成了他们窒息而死）。

18世纪后期，世风改变。伦敦爬烟囱男孩的悲惨处境被曝光，而且英国的社会改革家寻求立法来管控这种职业。1788年，国会通过了《烟囱清扫

法》，禁止有经验的清扫工雇用8岁以下的儿童（允许8岁以上的儿童成为学徒）。1834年，最小年纪限制提高到14岁，1840年增加到16岁。到了1875年，已完全禁止雇用年轻的爬烟囱男孩，而且为了防止违规，加大了对这个职业的监控力度。帕特于1788年死于肺炎，没能活着见到这些变化；但是这种在清扫工中流行的人为病——阴囊癌，在几十年后消失了。



如果煤烟能引起癌症，那么会不会世界上到处都有与之类似的可预防的致病诱因和“人为的癌症”？

1761年，在帕特发表煤烟癌症研究的十年前，伦敦的一位业余科学家兼药剂师约翰·希尔（John Hill）声称自己发现了这样一种隐藏在看似无害的物质里的致癌物：在名为《当心鼻烟的过度使用》（Cautions against the Immoderate Use of Snuff）的小册子中，他认为鼻烟（一种口服烟草）也能引起嘴唇、口腔和咽喉的癌症。

希尔的证据力度跟帕特的不相上下。他也在习惯（使用鼻烟）、暴露（烟草）和特定形式的癌症之间绘出了推测性的联系。他指控的物质跟煤烟很像，经常被吸被嚼。但是，希尔这个人经常自称为“植物学家、药剂师、诗人、舞台演员，或其他你乐意称呼他的头衔”；人们认为他是英国医学界的小丑、一个自我推销的半吊子，部分是学者、部分是小丑。当帕特关于煤烟癌症的权威专著在英国医学年报上流传，并赢得钦佩和赞扬时，希尔早期用通俗的语言撰写、没有任何医学权威支持而出版的彩色小册子，却被认为是一场闹剧。

与此同时，烟草在英国迅速升级为全国性嗜好。酒吧、吸烟室、咖啡馆——这些密闭的房间里“云雾缭绕、闷热、令人昏昏沉沉”，带着假发，穿着长袜、花边领子的男人们在这里终日厮混，用烟斗或雪茄喷云吐雾，或从雕饰过的烟壶里嗅取鼻烟。在联合王国和殖民地，这种嗜好的商业力道都非常强劲。跨过大西洋，美洲是烟草的原产地，其条件犹如天意眷顾，最适于种植烟草。烟草的产量数十年间呈指数式增长。到18世纪中期之前，弗吉尼亚州每年生产几千吨烟草。1700年到1770年之间，英国每年的烟草进口量急剧上升，从3 800万英镑增长了3倍，超过1亿英镑。

一个不算大的创新更进一步增加了烟草的消费，那就是在一撮烟草外加上一张半透明的、易燃的纸。传说在1885年的克里米亚战争中，一名土耳其士兵因为没有陶土烟管，于是把烟草卷在一张报纸里抽吸。这个故事可能是杜撰的，但用纸包裹烟草的作法由来已久（硬纸烟已通过意大利、西班牙和巴西传到了土耳其）。但其背景才是关键：战争迫使来自三大洲的士兵转战在环境恶劣的狭窄半岛，这样，习惯或癖好注定会像病毒一样在战

壕中传播。到1885年，英国兵、俄国兵和法国兵都已经习惯把供给他们的烟草裹在纸里吸食。当这些士兵解甲归田时，他们又一次像携带病毒一样，把这种习惯带回了各自的家园。

用病毒感染来形容烟草的传播特别贴切，因为吸烟就像烈性传染病，迅速地在那些国家蔓延，然后跨越大西洋传到美国。1870年，美国每年人均香烟消耗不到一支。仅仅30年后，美国就每年消费35亿支香烟和60亿支雪茄。到1953年，每人的年均香烟消耗达到3 500支。平均每个美国成年人每天要抽10支烟，英国人12支，苏格兰人近20支。

同样，香烟也像病毒突变一样发生了改变，以适应多样的环境。在苏联的古拉格劳改营，它成了地下货币；在英国的参政妇女中，它是一种反抗的标志；在美国郊区，它象征男子汉的粗犷气概；在叛逆的青少年中，它代表着与时代的分歧。在1850年到1950年的动乱世纪，世界充满着冲突、碎裂和迷惑，香烟却提供了与之匹敌，并正好相反的缓解物：友情、归属感、有同种嗜好的亲密感。如果癌症是现代性的典型产物，那么，其最主要的可预防的病因——烟草，也同样是现代性的典型产物之一。



正是烟草这种像病毒一样快速增加的优势，使得它的医学危害几乎难以显现。我们对统计相关性的直观敏锐度，就像人类眼睛的敏锐度一样，通常在边缘部分表现最佳。当某一罕见事件与另一罕见事件叠加在一起时，它们之间的联系就显而易见了。比如，帕特发现了阴囊癌和烟囱清扫之间的联系，是因为烟囱清扫这种职业和阴囊癌这种疾病都是很罕见的；当两者并列时就会异常明显，就像月食一样——两个不平常事物的精确重叠。

但是当民众集体对吸烟上瘾的时候，就越来越难识别它与癌症之间的关系了。到20世纪初，八成的男性都在吸烟（有些地方接近九成。女性也会很快追过来）。当一种疾病的风险因素在人口中变得如此高度流行时，这种因素就会吊诡地渐渐消失在背景中，成为听不见的噪音。正如牛津大学流行病学家理查德·皮托（Richard Peto）所说："到20世纪40年代早期，问及烟草和癌症之间的联系，就像在问保持坐姿与癌症之间的联系一样。"如果几乎所有男性都吸烟，但他们之中却只有一些人得了癌症的话，那么要怎么分辨一个人与另一个人的统计联系呢？

即使是频繁接触肺癌的外科医生，也感知不到任何联系。20世纪20年代，"圣路易斯肺切除术"（用肺切除术清除肿瘤）的开创者，著名的外科医生埃瓦茨·格雷厄姆（Evarts Graham）被问到"吸烟是否会引起肺癌发病率的升高"？他不屑一顾地说："这和穿尼龙长袜是一样的。"

就这样，在癌症流行病学上，烟草就像尼龙袜一样从预防医学的视野里淡出了。由于烟草的危害藏而不现，香烟的消耗量迅速增长，以让人眩晕的速度遍布西方世界。当人们意识到香烟是世界上最致命的致癌物载体时，为时已晚。肺癌已经成为席卷全球的流行病，正如历史学家艾伦·勃兰特（Allan Brandt）曾描述的，这个世界将会不可避免地深深陷入“香烟世纪”。

---

① 煤烟是很多化学物质的混合，最终发现里面包含有若干种致癌物质。

皇帝的尼龙袜

在严格的逻辑上，流行病学能否单独地证明因果关系，即使依现代的观点也会受到质疑。实验室的动物实验也是如此。

——理查德·多尔（Richard Doll）

1947年初冬，英国政府的统计员警告卫生部，一种未预料到的“流行病”正慢慢地在英国浮现：在这之前的20年间，肺癌发病率几乎上升了15倍。统计局副局长写道：这是一个“应该研究的事件”。这句话虽然采用了英语中特有的保守措辞，但仍然强烈到足以引发回应。1947年2月，在凛冽的寒冬里，卫生部要求医学研究委员会组织专家在伦敦郊区开会，研究这种令人费解的肺癌发病率的上升，并寻找诱因。

这次会议是一场荒唐的闹剧。一位专家指出大城区（香烟消费最高）比村庄（消费量最低）有更高的肺癌发病率，他总结“唯一合适的解释”是“空气中的烟雾和污染”。其他专家则指责肇事因素是流感、大雾、缺乏阳光、X射线、筑路焦油、普通感冒、煤火、工业污染、煤气厂、汽车尾气。简而言之，诱因就是除了香烟烟雾之外的、所有可吸入的有毒气体。

面对这些分歧意见，委员会大感迷惑。他们责令奥斯汀·布拉德福德·希尔（Austin Bradford Hill）制定更系统的实验，去鉴定肺癌的风险因素。希尔是一位著名的生物统计学家，曾在20世纪40年代制定出随机试验方案。然而，提供给这一次研究的资源却少得可怜：1948年1月1日，委员会批给兼职学生的工资为600英镑、每名社工350英镑、杂费和物资费300英镑。希尔雇用了36岁的医学研究员理查德·多尔，但是，多尔从未进行过如此意义重大、规模庞大的研究。



在大西洋的另一边，似乎只有年轻的实习生或未受过内外科培养的住院医生才能察觉到吸烟和癌症之间的联系，这些新手似乎是凭直觉把两者联系起来的。1948年夏天，纽约的医学生恩斯特·温德尔（Ernst Wynder）在轮调外科实习时遇到了一个印象深刻的病例：一名42岁的男子死于支气管癌（肺呼吸道癌）。他曾是吸烟者，像大部分吸烟者的尸体解剖结果一样，他的体内已经遍布瘢痕：细支气管沾染了焦油，肺部被煤烟熏黑。主治外科医生并没得出什么结论（像大多数外科医生一样，已经看不到这种联系）。但对于从未见过这种病例的温德尔而言，癌症起源于煤烟污染的肺部这种影像挥之不去：两者之间的关系简直就像站在他面前瞪着他看一

样。

温德尔回到求学的圣·路易斯后，申请经费研究吸烟与癌症的关系。但他却被直白地告知，这种努力将是“徒劳的”。他写信给美国卫生局局长，引用了假定过这种联系的研究，却被告知这些都证明不了什么。“同样的相关性可以从饮用牛奶中得到……没有一种访谈可以从病人中得到满意的结果……因为什么也没有证明出来，所以没有理由要按这个思路进行实验工作。”

虽然温德尔在试图说服卫生局局长时受挫，但他在圣·路易斯却意外地招徕了强大的后盾，导师埃瓦茨·格雷厄姆：也就是那个以“尼龙袜”之说出名的医师。格雷厄姆也不相信吸烟与癌症之间的联系。这位伟大的肺外科医生每周要为几十例肺癌患者动手术，他本人就烟不离口。但是，他同意帮助温德尔做研究，部分原因是为了能最终推翻这个联系，一劳永逸地解决这个问题。格雷厄姆还认为这个试验能让温德尔了解研究设计的复杂性和差别性，从而让他能在未来设计出一个查明肺癌真正风险因子的试验。

温德尔和格雷厄姆的试验采用了简单的方法套路。研究者询问肺癌患者和未患癌症的对照组的吸烟史，计量两组中吸烟者和非吸烟者的比例，评估吸烟者是否在肺癌患者中占比较多，并与对照组的做比较，此设置（叫做“病例对照研究”）在方法论上被认为是新奇的，但这个试验本身在很大程度上被认为微不足道。在孟菲斯的肺生物学会议上，温德尔提出他的初步设想时，与会人员没有提出一个问题或评论，他们中的大多数从头到尾都在昏睡，或者根本对这个主题不关心。相比之下，在温德尔之后的报告，关于绵羊肺腺癌这种叫人费解的疾病，却引起了半个小时的激烈辩论。



像在圣·路易斯的温德尔和格雷厄姆一样，伦敦的多尔和希尔，也无法引起人们对于他们研究的任何兴趣。希尔的部门被称为“统计办公室”，位于伦敦布鲁姆斯伯里街区的一个狭窄砖房内。现代计算机的前身赫夫蒂·布伦斯维加计算机，在房间里噼啪作响，每个长除法算完时会发出钟鸣般的铃声。来自欧洲、美国、澳大利亚的流行病学家在统计研讨会上聚集一堂。距离研讨会议室仅几步之遥的地方，是伦敦热带医科大学的镀金栏杆，其上悬挂着牌匾称颂19世纪影响深远的流行病学发现，比如蚊子是疟疾的携带者，或者白蛉是黑热病的携带者。

但许多流行病学家主张，这种因果关系只见于传染性疾病，它们有对应疾病的已知病原体和携带者（带菌者），好比蚊子对应疟疾，或者舌蝇对应昏睡病。如癌症和糖尿病这种非传染性的慢性疾病则过于复杂和多变，从

而不能仅与一种带菌者或诱因联系起来，更不用说“可预防的”诱因了。认为像肺癌这类慢性病可能也有特定的“携带者”并可被镀金装饰之后，可以像“流行病学的战利品”一样悬挂在走廊上的这种观点，被斥为无稽之谈。

在这种紧张、压抑的氛围中，希尔和多尔仍然全身心投入工作。他们是一对奇怪的搭档，年轻些的多尔刻板、冷静、沉着；年长的希尔活泼、古怪、幽默，这两人就像一个典型的英国人和他的淘气版翻版。战后英国经济脆弱，国库濒临危机。当香烟价格涨了一个先令，以增加更多的税收时，“烟草作为货币”被发放给那些自称 “习惯性的吸烟者”。多尔本人是一名“习惯性吸烟者”，他会在长时间忙碌的间隙，走出实验室，快速抽上一支烟。

起初，多尔和希尔的实验设计主要是一种方法论上的练习。从伦敦及其周围的20家医院选出了肺癌患者作为病例组和患其他疾病的患者作为对照组，每家医院都有一名社工对病人进行访谈。即便多尔也不相信烟草是真正的罪魁祸首，但他们还是采用广泛撒网的做法来试图捕获某种关联。调查问题包括：煤气厂离病人家的远近，吃炸鱼的频率，以及他们晚餐是否更喜欢吃炸培根、香肠或火腿。在这堆问题当中，多尔暗藏了关于吸烟习惯的调查。

1948年5月1日，共收回了156份访谈结果。多尔和希尔通过筛选最初一批的回复，结果只找到一个和肺癌有可靠的、无可争辩的关联——吸烟。更多访谈结果一周接一周地呈递上来，更强化了这个联系。即使曾支持“暴露在筑路焦油中，是肺癌的起因”的多尔，也不能再与自己的数据争辩了。在调查研究的中期，他警觉地把烟戒了。

同时，在圣·路易斯，温德尔-格雷厄姆团队也得到了相似的结果（这两个研究，在跨两个大陆的两组人群中实施，几乎得出了同样的结论，证明了相关性的强度）。多尔和希尔匆匆忙忙拼凑了论文向期刊投稿。当年9月，其意义深远的研究论文《吸烟与肺癌》，发表在《英国医学杂志》（British Medical Journal）上。而在几个月前，温德尔和格雷厄姆已经在《美国医学协会杂志》（Journal of the American Medical Association）上发表了他们的研究。



人们很可能认为多尔、希尔、温德尔和格雷厄姆轻松地证明了肺癌与吸烟之间的关联。但实际上，他们所证明的是完全不同的事实。为了理解这种很重要的差别，让我们回归病例对照的研究方法当中。

在病例对照研究中，风险是在事后分析的，如多尔和温德尔的例子，他们

就是问患上肺癌的病人是否吸烟。在经常被引用的统计类比中，这就类似于在交通事故之后问事故受害者，他们是否酒后驾车一样。这种方式得出的数据，肯定会告知我们事故和酒精有潜在的关系。但是不能告诉我们喝酒的人被卷入事故的实际概率。这就像从后视镜里看风险，用回顾来评估风险。当有任何一点歪曲的时候，微妙的偏倚就会在这种评估中蔓延。如果司机高估（或低估）事故发生时他们的醉酒程度，会怎样？又如果（回到多尔和希尔的例子）统计员不自觉地强化了对肺癌患者吸烟习惯的调查，或忽略了对照组的相似习惯，结果又会怎样？

希尔知道消除这种偏差的最简单方法——他曾构想过这种方法：如果一群人可以被随机分成两组，一组强制吸烟而另一组禁止吸烟；然后人们跟踪这两组，随着时间的推移确定吸烟组的肺癌发病率是否以加速度增加。这样的方法可以证明因果关系，但是，鉴于基本的医学伦理原则，这种可怕的人体实验简直连想都不敢想，更不要说在活人身上真正实行了。

但是，如果承认这种实验是不可能的，那么人们能勉强接受次优选择吗？能接受“半完美”的实验吗？抛开随机分配不谈，迄今为止，多尔和希尔的研究存在的问题在于他们对风险的评估是回顾性的。如果能让时光倒流，在实验对象患癌症之前就展开研究，是不是更好的办法呢？流行病学家可以像胚胎学家观察鸡蛋的孵化过程一样，观察肺癌这类疾病从头开始的发展过程吗？



20世纪40年代初，一个相似的想法吸引了古怪的牛津大学遗传学家埃蒙德·福特（Edmund Ford）的注意力。福特是达尔文进化论的忠实信徒，尽管如此，他也知道达尔文的理论有一个严重的局限：迄今为止，进化进程是从化石记录间接推断出来的，但从未在生物种群中直接论证过。化石的问题在于它们已经石化，因此在时间上是静止不变的。三种化石A、B、C的存在，代表了三种不同的演进阶段，也许暗示了化石A产生了化石B，然后化石B产生了化石C。但这个证明是回顾性的，而且并非直接所得；这三种演化阶段虽然存在，但是不能证明一种化石造成了另一种化石的产生。

要证明种群确实随时间推演经历了明确的遗传变化，唯一正式的方法是在真实的世界及时地捕捉到这样的变化。福特开始痴迷于设计这样的前瞻性实验，来观察达尔文理论的齿轮转动。为此，他说服了几个学生走遍牛津附近的湿沼泽，抓捕飞蛾。每抓到一只飞蛾，就用纤维素笔标记然后放回野外。一年又一年，福特的学生穿着雨鞋带着飞蛾网回来，重新捕获并研究他们前几年标记过的飞蛾和它们未标记的后代——简直就是在野外为飞蛾进行人口普查。这批飞蛾的微小变化每年都被小心地记录下来，例如翅膀标记的移位，大小、体型以及颜色的变化。经过近十年的图表记录，福

特开始着手研究正在进行的演变。他记录了飞蛾体色的渐变（从而反映了它们在基因上的变化）、种群中的巨大波动，以及由飞蛾天敌造成的自然选择迹象——沼泽地里的大世界。①

多尔和希尔都以极大的兴趣跟踪了这项研究。1951年冬天，希尔突然想到，可以用人进行类似的研究。据说，像许多伟大的科学理念一样，他也是在洗澡时得到了这个灵感。据福特的理论，假设一大群混合了吸烟者和非吸烟者的人可以被想象中的纤维素笔标记，而且十年又十年地反复标记。这群人自然混合。如果烟雾真的含有易致肺癌的物质（就像白翅蛾更易被天敌捕食），那么，吸烟者患癌症的概率就会增加。通过长时间追踪这个群体，盯住人类病理学的天然沼泽，流行病学家就可以精确计算出吸烟者与非吸烟者患肺癌的相对风险。

但是怎样才能找到足够大的人群呢？机缘巧合再次出现了。在英国，医疗卫生国有化的努力结果是实现了6万多名医生的集中注册。每次遇到注册医生去世，登记员会注明详细的死因。正如多尔的搭档兼学生理查德·皮托所描述的那样，这个结果为人群研究创立了一个“幸运的实验室”。1951年10月31日，多尔和希尔给约59 600名医生邮寄了包含调查问卷的信件。调查问题刻意设计得很简洁：受访者的吸烟习惯和估计的吸烟总量，别无其他。多数医生可以在5分钟之内做出回复。

他们收到了41 024名医生的回信——这一数字令人震惊。多尔和希尔在伦敦列出了这些医生的名单，把他们分为吸烟者和非吸烟者，每次这群人里有死亡上报时，他们就联络登记处，确定死亡的精确原因。患肺癌死亡的人，被按照吸烟者和非吸烟者制成表格记录。现在，多尔和希尔可以坐下来实时观察癌症的发展了。

从1951年10月至1954年3月的29个月里，多尔和希尔的原始人群中有789例死亡报告，其中36例死于肺癌。当统计吸烟者和非吸烟者因肺癌死亡的病例时，相关性一目了然：所有36例死亡都发生在吸烟者中。两组的差别如此明显甚至都不需要用复杂的统计学度量来辨别。设计这个试验本是为了给肺癌起因提供最严格的统计分析，但是现在连初等数学都没派上用场就完成了证明。

---

① 福特的学生亨利·B. D.凯特尔韦尔，曾用这种标记飞蛾的方法表明黑色的飞蛾（在污染了的黑色树上能较好地隐藏）易于避免猛禽的捕食，因此证明了“自然选择”言之凿凿。

夜贼

顺便说一下，（我的癌症）是鳞状细胞癌，明显与其他吸烟者的肺癌很像。我认为，没有人能提出有力的证据来反对癌症与吸烟的因果联系，因为毕竟戒烟前我已经抽了大约50年。

——埃瓦茨·格雷厄姆致恩斯特·温德尔，1957年

我们相信，我们制造的产品对健康没有害处，我们总是与那些维护公共健康的人密切合作，并将继续密切合作。

——“对吸烟者的坦诚声明”（A Frank Statement to Cigarette Smokers）
1954年烟草业制作的整版广告

1956年，理查德·多尔和布拉德福德·希尔发表了他们对肺癌的前瞻性研究。就在这一年，美国成年人吸烟率达到了空前的顶峰：45%。对于癌症流行病学来说，这是划时代的十年；而对烟草业来说，这同样也是划时代的十年。战争通常会刺激两种产业——军火和烟草业，而且两次世界大战的确都有力地促进了本已膨胀的烟草业。香烟销量在20世纪40年代中期攀升到极高的水平，并在50年代继续上扬。随着吸烟成瘾的士兵解甲归田，1864年的景象赫然重现，他们把对香烟的沉迷带进了公众视野。

烟草产业为了刺激战后产业的爆炸性增长，陆续投入了数十、数百万美元用于广告宣传。如果说过去是广告转变了烟草业，那么现在是烟草业改变了广告。这个时代最惊人的创意是把香烟广告按各阶层的消费者精细地分类，好像是要有确切的针对性。过去，香烟通常是笼统地对所有消费者打广告，但到20世纪50年代早期，香烟广告和香烟品牌的“设计”已明确地针对各自独特的群体：城镇职工、家庭主妇、妇女、移民、非裔美国人；此外，为了先发制人给“医学的白猫警长”挂上铃铛，他们还设计了针对医生的香烟。一则广告提醒消费者：“医生爱抽骆驼牌香烟”，从而使病人放心地认为他们吸的烟是安全的。医学期刊上登载香烟广告是稀松平常之事。当时，医生在美国医学协会的年度会议上排队免费领取烟草展台派发的香烟。1955年，菲利普·莫里斯（Philip Morris）公司推出的“万宝路牛仔”（Marlboro Man）是迄今为止最成功的香烟偶像，这个牌子的销量在8个月内激增了5 000%。万宝路承诺，香烟会带来一种飘飘欲仙的感觉，男子汉气概弥漫在每一个独立的充满诱惑的包装盒里：“真正男人本色的味道，滤嘴口感畅快，劲道十足，不走味儿。”到了60年代早期，美国香烟年度总销量高达近50亿美元，史无前例。平均而言，一个美国人每年消费约4 000支香烟，换句话说是每人每天大概吸11支烟，几乎是醒着的时

候每小时一支。



20世纪50年代中期，美国的各种公共健康组织基本上没有理会希尔和多尔所描述的烟与癌的联系。起初，几乎没有任何组织强调此研究是抗癌斗争的组成部分（尽管这种状况很快就会改变），但是烟草业远远没有因此而掉以轻心。香烟制造商担心焦油、烟草和癌症日益绷紧的联系最终会吓跑消费者，于是就主动兜售过滤嘴香烟的好处——过滤嘴作为“安全”措施，被加在了香烟末端。（标志性的万宝路牛仔，身穿套索与文身装束的男子汉形象，是烟草商煞费苦心设置的诱饵，要证明吸过滤嘴香烟与女人气和娘娘腔无关。）

1953年12月28日，早在多尔公布其前瞻性研究的三年前，几家主要烟草公司的负责人未雨绸缪，相约在纽约广场酒店会晤。负面的宣传已经呼之欲出，为了抵抗科学界的抨击，必须开展与之匹敌的大反击。

反击的核心力量是一则名为“坦诚的声明”的广告，这则广告充斥于1954年的新闻媒体，在几周的时间内同时出现在400多家报纸上。此声明是烟草商致大众的公开信，目的是应对人们的担心和肺癌与烟草之间相关性的传言。这篇约600字的广告几乎篡改了对烟草和癌症的研究。

“坦诚的声明”根本就不坦诚！“声明”一开头，就以似是而非的策略开场：“近来关于老鼠的实验报告广泛散布了一个理论，即吸烟在某种程度上与人类的肺癌相关。”一派胡言，这简直就是个弥天大谎。其中，最具诋毁性的“最近实验”（当然也是最受人们关注的实验）指的就是多尔和希尔、温德尔和格雷厄姆所做的回顾性研究。但这两组实验用的是人而不是小鼠。这则广告措辞故意将科学渲染得晦涩而神秘，力图使科学的结果也变得隐晦难懂。人与鼠进化上的距离会让人产生情感上的距离，毕竟，有谁会去关心小鼠的肺癌呢（当十年后面对不断涌现的对人类卓有成效的研究，烟草集团转而说“吸烟致癌”从未被有效证明过，就连在老鼠身上也未被证明过，这种惊人的翻云覆雨、混淆事实之举才被揭露无遗）？

然而，混淆事实只是烟草商的第一道防御线。他们更巧妙的操作形式是咬住科学家的自我怀疑不放：“用来把吸烟与疾病联系在一起的统计数据，可等效地运用到现代生活的其他方面。事实上，很多科学家自身也在质疑统计数据的有效度。”通过半揭露、半隐藏科学家的实际分歧，广告跳了一曲复杂的面纱舞。至于“被许多科学家所质疑的”是什么，或所宣称的“肺癌和现代生活的其他方面之间的联系”是什么，就完全留给读者去想象了。

把事实和科学界自我怀疑的反省混淆，不过是谚语所云的“镜中花，水中月”，但它却足以发起任何一种普通的公关运动。但是，最后的高招才是无比天才的！烟草公司并没阻止科学家进一步研究烟与癌之间的联系，反而提议科学家做更多的研究：“除了个别公司已经资助过的项目之外……我们还承诺资助并协助各期的‘烟草使用与健康’方面的研究。”这么做的后果是：如果做更多研究，这个问题就会一直饱受怀疑，从而悬而不决。既要让公众上瘾，也要让研究人员上瘾，各守本分，其乐融融。

为使三管齐下的策略取得成功，烟草集团成立了“研究委员会”，叫作“烟草产业研究委员会”（TIRC）。表面上，该委员会仿佛是调解日益敌对的学界、四面楚歌的烟草业及愈发困惑的公众之间的中间人。1954年1月，经过长久的寻觅之后，烟草产业研究委员会宣布了他们最终选择的负责人。他是从深邃的科学领域中请来的，委员会总是不忘提醒公众注意这一点。似乎为了把讽刺做到家，他们选择的是克拉伦斯·库克·里多，那位雄心勃勃的反对派领袖、被拉斯克派废黜的美国控癌协会原任会长。



如果烟草业说客没有在1954年发现克拉伦斯·里多，他们恐怕也需要发明这样一位人物：里多刚好精确达到了他们的预期要求——固执己见、有说服力而且健谈，科班出身的遗传学者。他在缅因州的巴尔港建有庞大的动物研究实验室，作为医学研究纯种小鼠品系的供应库。纯种性和遗传学研究是里多专注的工作。他强烈支持所有疾病——包括癌症在内，本质上都是遗传性的，而且这些疾病以“医学的种族清洗”的形式带走易患病的人，留下富集了抗病基因的群体这一理论。这种观点可称“轻优生学”（Eugenics lite），同样适用于肺癌。他认为，肺癌也主要是遗传畸变的产物。里多主张：吸烟仅是暴露了固有的畸变，使有害病菌在人体内出现并展开。把肺癌归咎于香烟，就像是谴责雨伞带来了雨。烟草产业研究委员会和烟草游说集团热烈拥护这一理论。多尔和希尔、温德尔和格雷厄姆本已建立了吸烟和肺癌的联系，但是里多坚持认为相关并不等同于诱因。1956年，他在《癌症研究》（Cancer Research）杂志的一篇特邀社论中争辩道，若香烟产业因科学欺诈被指责的话，那么反烟活动家也必须为科学上的不诚实承担责任。科学家怎么能轻率地将吸烟和肺癌简单的汇合定义为因果关系呢？

格雷厄姆在里多尚在美国控癌协会的时候就已经认识他了。这一次，格雷厄姆被里多惹恼了。他写信给编辑，进行激烈地反驳：“重度吸烟和肺癌之间的因果关系，比种痘预防天花的因果关系还要强！统计数字就已明白地表明了这一点！”

事实上，格雷厄姆像许多流行病学同行一样，对抓住“病因”这个词吹毛求

疵非常气愤。他认为这个词已经超出了原本的效用，变成了一种负担。1884年，微生物学家罗伯特·科赫提出，一种病原要被定义为某种疾病的“病因”必须至少满足三个标准：病原体必须出现在患病动物中；一定要能从患病动物体内分离出病原体；以及病原体进入第二宿主时能传播疾病。但是，很重要的一点是，科赫法则是从传染病和传染病原的研究中总结出来的，不能简单地被征用过来处理那些非传染性疾病。比如肺癌的病例就很难想象在最初暴露于致癌物中数月或数年之后，还能从患癌的肺中分离出致癌物。对小鼠做的传染研究也注定会令人沮丧。就像布拉福德·希尔所说：“我们可以把小鼠或其他实验动物置于充满烟草的环境里，这样它们可以像童话故事里的老头一样既不睡觉也不打盹，既不繁殖也不吃饭。然后，肺癌可能会也可能不会发展到严重的程度。接下来怎么办？”

的确，那还能怎么办？格雷厄姆和温德尔及其他同事一起，尝试使小鼠暴露在有毒的“烟草雾气中”，或至少是暴露在尽可能相似的环境里。要劝服小鼠不停地吸烟，这显然是对牛弹琴。所以，格雷厄姆在圣路易斯大学的实验室里突发奇想地进行了一次实验，他选了好彩牌香烟（Lucky Strikes），发明了“吸烟机”，一种每天可以喷出等同于数百支香烟烟量的神奇机器，能将焦油的黑色渣滓通过吸烟室的迷宫，存积在丙酮的蒸馏烧瓶中。格雷厄姆和温德尔发现，不断给小鼠皮肤涂上焦油，能在小鼠背部培养出肿瘤。但是这样的研究招致了更多的争议。《福布斯》曾经取笑地问格雷厄姆，“有多少人蒸馏烟草中的焦油，并把它涂在自己背上呢”。里多那样的评论家指责此实验类似于把橘汁蒸馏浓缩成为十万亿分之一，然后疯狂地推断原来的橘子有毒，不能吃。

流行病学，就像希尔童话故事里的老人，本身就蔑视沉闷的柯赫法则。经典的三元组合：联系、分离和重发已经不足以说明问题，预防医学需要的是自己对“病因”的理解。

流行病学的幕后高手布拉德福德·希尔再次为解决这个僵局提供了方法。希尔建议：对于如癌症这样慢性且复杂的人类疾病来说，需要扩大和修订对因果关系的传统认识。如果肺癌不适合科赫法则的紧身衣，那么就需要松开它。希尔承认，流行病学可恨的方法论考验着探寻因果关系的研究，毕竟它不是以实验为基础原则的。但是希尔实现了超越，他主张，至少就“肺癌与吸烟”来说，其关联应该有以下的附加特征：

强烈性：吸烟者患癌症的风险增加了近乎5～10倍。

一致性：多尔和希尔与温德尔和格雷厄姆的研究是在截然不同的环境里对各式各样的人群进行的研究，但得出了相同的关联结果。

特定性：烟草与肺癌相关——正是烟草烟雾进入了人身体的特定部位。

时间性：多尔和希尔发现，烟龄越长风险越大。

生物梯度性：吸烟量越大，患肺癌风险越高。

合理性：吸入致癌物与肺的恶性变化，这种联系机理较合情理。

清晰性：有实验证据的支持：流行病学上的研究结果和实验检查所见是一致的，比如格雷厄姆的小鼠“涂抹焦油”的实验。

在类似情况中表现也相似：吸烟与肺癌有对应关系，与嘴唇、嗓子、舌头和食道的癌症也有关系。

希尔用这些标准提出了一项激进的主张。他提议流行病学家可以通过上面的九种标准来推断出因果关系。上表中没有哪一项能单独证明因果联系。然而，希尔的清单可以像菜单那样使用，科学家可以选择条目来加强（或削弱）因果关系。对科学纯粹主义者而言，这似乎有点洛可可式的花哨，并且像所有的洛可可式事物一样，太容易被玩笑模仿：设想一下数学家或物理学家从“菜单”里对照选择，然后推断因果关系的情景。然而，希尔的菜单赋予了流行病学研究实用的明晰度。希尔没有对因果关系进行形而上的斤斤计较，从纯粹意义上解释什么构成了“病因”，而是把重点转变为有功能或可操作的想法。希尔断言：病因就是病因做了什么。就像侦探破案，解开谜团的关键是众多细小的证据，而不是单项的权威实验。



1956年冬天，在这场气氛紧张且意义深远的流行病学重整之际，埃瓦茨·格雷厄姆突然病倒了，他以为自己得了流感。当时，这位全面的外科医生，正处在职业生涯的顶峰。他留给后人的东西影响深远：他用从19世纪肺结核病房中学到的缝合术，改革了肺癌外科手术；他选择烟草作为致癌物，研究了癌细胞产生的机制；他与温德尔一起，稳固地建立了香烟与肺癌之间的流行病学的联系。

然而，正是曾经厌恶这个理论的埃瓦茨·格雷厄姆自己证明了这个理论。1957年1月，格雷厄姆的“流感”毫无缓解，他到巴恩斯医院做了一系列检查。X射线揭示了他身处困境的原因：一个表面粗糙的硕大肿瘤堵塞在细支气管上部，双肺已布满数百个癌细胞的转移沉积物。格雷厄姆隐藏了病人的身份，把片子拿给他的外科同事看，该医生看过X射线片后说这个肿瘤已经无法手术，没有希望了。格雷厄姆这才平静地告诉他：“（肿瘤）是我的。”

格雷厄姆的病情每周都在恶化，2月14日，他写信给他的朋友兼合作者外

科医生奥尔顿·奥克斯纳（Alton Ochsner）："也许你已听说我成了巴恩斯医院的病人，因为两侧的支气管癌像夜贼一样偷袭了我……你知道5年多前，我就戒烟了，但问题是我已抽了50年烟。"

两周之后，格雷厄姆在刮胡子时突然头晕恶心、神志不清，他又被送到巴恩斯医院，在他热爱的手术室往上几层的房间里接受氮芥化疗，但无济于事。这个"贼"已经大规模出击了，癌细胞遍布他的肺、淋巴结、肾上腺、肝和脑。2月26日，格雷厄姆神志不清、昏昏沉沉、语无伦次、陷入昏迷；最后在家里去世，享年74岁。遵照他的意愿，把遗体捐献给了解剖学系，作为研究标本。



1954年冬天，在过早辞世前三年，埃瓦茨·格雷厄姆为《吸烟与癌症》（Smoking and Cancer）一书写了一篇极富先见之明的文章。他在文章结尾表达了对将来人类社会要怎样反击香烟传播的困惑。他的结论认为医学界的力量太弱小，不足以限制香烟的流行。学术研究者可以提供吸烟风险的数据，并且不断地争辩证据和因果的关系，但是解决方法必须依靠政治手段。他写道："固执的政策制定者强迫人们得出这样的结论，是他们自己上了瘾……蒙蔽了他们。他们视而不见，是因为他们不能或不愿意戒烟。所有这些，导致了这样一个问题……还要允许广播和电视继续传播烟草业的广告吗？这个时候，身为人民健康的官方监护人，美国公共卫生服务局难道不应该至少给出一个警告声明吗？"

警告声明

库伯信任原告所做的各种广告而吸食骆驼牌香烟……然后认为这导致了肺癌的发展，这的确使我们难以轻易相信。

——1956年库伯案件的裁决

20世纪后半叶，生活在美国的人们，一定要又聋、又哑、又盲，才会认识不到大家宣称的吸烟的危害，不管是真实的还是想象的。所以，个人选择吸烟……与司机喝啤酒然后撞电线杆的性质一样。

——1988年，来自烟草业的公开信

1963年夏天，格雷厄姆去世七年后， 三名男子组团前往新泽西州的东橙（East Orange）参观奥斯卡·奥尔巴赫（Oscar Auerbach）的实验室。奥尔巴赫为人谨慎寡言，是一位广受尊敬的肺部病理学家，他最近刚完成了一项艰巨的研究：对比了1 522个吸烟者和非吸烟者的肺部解剖标本。

奥尔巴赫描述自己所发现的病变的论文，是理解癌变的一座里程碑。奥尔巴赫试图理解癌变的起源而不是研究已全面爆发的癌症。他没有从癌症开始自己的研究，而是从癌症的前身——癌前病变开始。奥尔巴赫发现，在肺癌明显生长、并在吸烟者肺部表现出症状之前，肺部已经形成一层层处于各种演化状态的癌前病变，就像史前页岩一样。病变始于支气管道，随着烟雾渗入肺部，暴露在最高的焦油浓度下的最外层开始变厚变肿。在这些变厚的层内，奥尔巴赫发现了恶性变化的下一阶段：具有褶皱和变黑的细胞核的非典型细胞，构成不规则斑块。而且在较少部分患者中，这些非典型细胞开始显现癌症特有的细胞学改变：肿大、异常细胞核的疯狂分裂。在最后阶段，这些细胞簇突破了基底膜的薄膜，直接转变为浸润性癌。奥尔巴赫认为，癌是一种随时间慢慢展现的疾病。它的发展步伐并不快，它的诞生是相当懒散的。

那天早上到奥尔巴赫实验室的三个访客，就是在为了尽可能全面地理解癌变而进行实地考察。其中，严谨的统计学家威廉·科克伦来自哈佛大学；肺内科医师彼得·哈米尔（Peter Hamill）来自公共卫生服务部；伊曼纽尔·法伯（Emmanuel Farber）① 是一名病理学家。他们对奥尔巴赫实验室的拜访开启了漫长的科学探索之旅。科克伦、哈米尔和法伯是由美国卫生局局长任命的十人咨询委员中的三位（哈米尔是委员会的医学协调员）。委员会的任务是复审联系吸烟与癌症关系的证据，以便卫生局局长可以发布吸烟与肺癌的官方报告，就是格雷厄姆一再促请国家早就该推出的《警告声

明》。



1961年，美国癌症学会、美国心脏协会和国家防痨协会联名致信肯尼迪总统，请求指派国家委员会调查吸烟与健康之间的联系。信中建议，委员会应该寻求“一种解决这个健康难题的方案，而尽量少干预产业自由和个人幸福”。不可思议的是这个“解决方案”既要有侵略性又要有安抚性，要明确宣传癌症、肺病、心脏病与吸烟之间的关系，又不能对烟草业的自由造成明显威胁。肯尼迪怀疑这是难以完成的任务（在盛产烟草的南方，他的政治基础很薄弱），迅速把这一烫手山芋交付给了他的卫生局局长路德·特里（Luther Terry）。

路德·特里是阿拉巴马州人，语调轻柔、为人温和、不好争斗；童年时曾靠捡拾烟草赚过钱。他从小就对医学着迷，1935年从杜兰大学毕业后，在圣·路易斯大学实习，在那儿遇见了令人敬畏的埃瓦茨·格雷厄姆。其时，格雷厄姆正处于外科生涯的巅峰期。特里毕业后去了公共卫生服务局，然后在1953年转去国家癌症研究所。在临床中心，他的实验室毗邻临床大楼——朱布罗德、费雷、弗赖雷克一直在这栋楼里抵抗白血病。因此，特里在烟草的阴影下度过了童年，又在癌症的阴影下度过了学术生涯。

面对肯尼迪的任务，特里有三条路可选。一是他可以悄悄地绕开这个问题，不过这样会激起全国三大医疗机构的愤慨。二是他可以以卫生局局长办公室的名义发表烟草健康风险的单方面声明，虽然他知道强大的政治力量会迅速列阵集合，使此报告无效（在60年代初，卫生局局长办公室是鲜为人知的无权限的机构；相反，种植烟草的州和销售烟草的公司，却掌控了巨大的权力、金钱和影响力）。三是他可以设法支持科学的力量，重新在公众的视野中引起烟草与癌症联系的争论。

起初特里很迟疑，但后来他越来越有信心，选择了第三条路。国家癌症研究所所长肯尼思·恩迪克特描述他成为了一条“觉醒的巨龙”。他制定了乍看上去似乎很保守的策略，宣布他将委派咨询委员总结吸烟和肺癌联系的证据。其实他知道，委员会的报告在科学上是多余的：自多尔和温德尔开始研究已经过去了近15年，已有大量研究证实、确认、再确认这一研究结果。在医学界，烟草与癌症之间的联系，早已是陈年旧闻，以至于多数研究者已开始研究作为癌症危险因素的二手烟。但是，特里的委员会通过重审这些证据使之重新变得鲜活。他故意摆出真正审判的架势，从而再把烟草的悲剧带回到公众的视野。

特里给委员会指派了10名成员，包括：德克萨斯大学的查尔斯·勒迈特（Charles LeMaistre）被选为肺生理学权威；委员会最资深的成员斯坦霍

普·贝恩·琼斯（Stanhope Bayne-Jones）是一位留着胡子、头发花白的细菌学家，曾主持国家卫生研究院的几个委员会；来自哈佛大学的路易斯·费塞尔（Louis Fieser）是有机化学家兼化学致癌物的专家；哥伦比亚大学的雅各布·福斯（Jacob Furth）是一位病理学家，也是癌症遗传学的权威；临床专家约翰·希卡姆（John Hickam）对心脏和肺生理学兴趣浓厚；犹他州的外科医生沃尔特·伯德特（Walter Burdette）；广受尊敬的流行病学家伦纳德·舒曼（Leonard Schuman）；药理学家莫里斯·西弗斯（Maurice Seevers）；哈佛大学的统计学家威廉·科克伦；专攻细胞增殖的病理学家伊曼纽尔·法伯。

在国家卫生研究院园区的国立医学图书馆这幢现代混凝土建筑里，其中一间装修极简的办公室里被委员会安排了九场会议，共持续了13个月。会议室里氖气灯闪烁，桌上散放着满是烟蒂的烟灰缸（全体委员刚好分为五个吸烟者和五个非吸烟者，有些吸烟者烟瘾非常重，即使在研讨吸烟的致癌作用时，仍然烟不离口、不为所动）。委员们参观了数十座实验室，从约6 000篇文章、1 200份学术期刊，以及155名生物学家、化学家、内科医生、数学家和流行病学家中找出的数据、访谈、观点和证据。总体算来，报告采用的测试资料共涵盖了112.3万名男女，其规模堪称是当时流行病学报告中最庞大的报告之一。

委员会的每一位成员都给这个难题带来了独特的观察。素来精益求精的科克伦设计了新的数学方法来评判这些试验。他推断，不需要倚重任何特别的研究，人们或许用一种方法就可以统计整合所有的试验，估计相对的风险，得出一种复合数据（这种方法，术语叫作“元分析”，对未来的流行病学理论影响深远）。有机化学家费塞尔也同样有所启发：他对香烟里化学物质的讨论，仍是这一主题中最具权威的文章之一。文章证据选自动物实验、系列尸检和36个临床研究，并且，更重要的是来自7个独立的前瞻性实验。

一个无可争辩的、高度一致的画面逐渐浮现出来。委员会发现，吸烟和肺癌之间的关系，是癌症流行病学历史上最强烈的关系之一，在不同人群中高度一致、禁得起时间的考验，而且可以在一个又一个实验中显著再现。证明吸烟与肺癌间因果关系的动物实验，充其量是不能确定。但是并不需要这样一个实验——至少传统意义上的实验室实验是不需要的。这篇报告对“诱因”一词的解读，强烈地倾向于希尔先前的论述：“‘诱因’一词能传达这样一个观点：病原和宿主体内一种与之有关的失调或疾病之间的重要、有效的关系……承认这些复杂性之后，可以清楚地注意到，委员会深思熟虑的决定是在吸烟与健康的某些结论中……使用‘诱因’或‘主要诱因’这种措辞。”

报告用一个单一明确的句子，了结了三百年来的怀疑与争论。



路德·特里的报告被做成了一部精致的皮装本，“一颗378页的炸弹”（他这么形容），于1964年1月11日发布给了满堂的新闻记者。这是华盛顿一个凉爽的周六上午，委员会故意选在这一天，是因为股市休市（以此预防随着报告的发布而产生的金融混乱）。为了控制“炸弹”的影响范围，记者们一涌进门，国务院礼堂的大门就立即被锁上了。特里走上了主席台。咨询委员会的成员，带着胸牌、身着深色西装，坐在他后面。随着特里字斟句酌的讲话，只能听到记者们疯狂记录的沙沙声。到了第二天早上，特里回忆说，“这个报告成了美国和很多国家每个广播台和电视台的头条新闻”。

在一个与癌症纠缠的国家里，把一种主要癌症归因于可预防的单一诱因，完全可以预见立刻会引起强烈的反应。但是，尽管实现了媒体的头版覆盖，政府的反应却特别迟缓。公关专员乔治·韦斯曼（George Weissman）沾沾自喜地写信给菲利普·莫里斯公司总裁约瑟夫·库尔曼（Joseph Cullman）说：“虽然宣传的爆炸性是巨大的，但我认为公众反应不会很激烈，也不会产生能让我害怕的强烈情绪。当然，它的性质与引起禁酒主义者带着斧头去砸酒馆的事件无法相提并论。”

即使该报告暂时激起了科学辩论，禁酒主义者的立法“斧头”却早已迟钝了。自从试行禁酒令时出现明显的瑕疵之后，国会已有效地废除了任何联邦机构规范某一产业的能力。已很少有机构能直接对产业施加影响。［这其中最重要的例外是食品与药品管理局（FDA）。该管理局严格控制药物，但香烟幸免于被定义为是“药物”。］因此，即使卫生局局长的报告为控制烟草产业提供了完美的依据，但是，华盛顿当局并没有打算为完成此目标而努力做些什么，或更重要的是，也做不了什么。

拼凑纠集各方势力，对香烟产业发起挑战的担子最终落在了华盛顿一家暮气老朽的机构身上。联邦贸易委员会（FTC）最初的宗旨是规范各种产品的广告和声明：卡特的肝丸是否真的含肝，或广告的生发剂是否能真能让人长出新头发。联邦贸易委员会，在很大程度上被认为是一个尸位素餐的官僚机构，权力薄弱、垂垂老矣。例如，1950年，多尔-希尔和温德尔-格雷厄姆的报告在医学学术界引起强烈反响的那一年，贸易委员会立法的力作却是对运用合适的词语描述健康滋补品进行监管，或（更迫切的是）监管使用恰当的措辞：如用“防滑”、“抗滑”还是“阻滑”来描述地板蜡。

1957年，联邦贸易委员会的命运改变了。50年代中期，吸烟和癌症的联系已使香烟制造商充分警觉，他们开始给香烟的过滤嘴做广告，声称过滤嘴会滤除致癌物，使香烟变得“安全”。1957年，明尼苏达大学的化学教师约翰·布拉特尼克（John Blatnik）当选为国会议员，他责问联邦贸易委员会疏于调查上述声明的真实性。布拉特尼克承认，联邦机构不能直接管制

烟草，但是，既然联邦贸易委员会的任务是管制烟草广告，它当然要调查“过滤嘴”香烟是否真的如广告所标榜的那样安全。这是一次为公众利益而承担风险、勇敢创新的尝试，好比要给恶猫挂上铃铛，但是由于有这么多烟草法规，随后的实际听证会就像是一场闹剧。克拉伦斯·里多被邀请作证，秉承一贯的胆大妄为，他辩称：证实过滤嘴的功效是一个无关紧要的问题，因为根本就没有什么有害物质需要过滤。

因此，20世纪50年代晚期，布拉特尼克的听证会并未立竿见影。但在酝酿六年之后，它们产生了强大的影响。1964年，卫生局局长发表报告复活了布拉特尼克的论证；联邦贸易委员会改组为年轻化、精简的机构。在路德·特里的报告发布的几天后，一群年轻的立法者在国会聚集，重新规范烟草广告。一周之后，1964年1月，联邦贸易委员会宣布将寻线追踪。鉴于香烟与癌症的关系（是如最近卫生局局长报告所承认的“因果联系”），香烟制造商必须在他们产品的广告中，坦率承认这种危险。委员会认为，警告消费者存在危险的最有效方法，是在产品上印出此类信息。因此，香烟包装将会贴上警告标志：“吸烟有害健康，可导致死于癌症或其他疾病。”同样的警告标志也必须附加在所有印刷媒体的香烟广告中。

联邦贸易委员会提议开展这些行动的消息传遍国会，让烟草行业普遍感到恐慌。香烟制造商进行了疯狂的游说和拉票，阻止这样的警告标志。为了不顾一切地阻止联邦贸易委员会的强大破坏，烟草产业投靠了约翰逊总统的朋友兼法律顾问阿贝·福塔斯（Abe Fortas，即将成为最高法院的大法官）和肯塔基州前任州长厄尔·克莱门茨（Earle Clements，1959年他曾接替里多在烟草业研究委员会的位置）。在克莱门茨和福塔斯的领导下，烟草制造商精心设计了一个战略，乍看之下好像是自投罗网——他们自愿请求由国会监管，代替联邦贸易委员会。

这步以退为进是深思熟虑的一招。众所周知，国会原本就比较同情烟草制造商的利益。烟草是美国南部各州的经济命脉，而且多年来，这个产业广泛贿赂政客、资助竞选，因此不可能有任何否定它们的政治行动。相反，联邦贸易委员会对烟草的单边行动，已经令政客陷入烦恼的窘境，他们期望国会至少象征性地抬抬手腕，在某种程度上减轻对烟草的打击，其效果将是双赢的。烟草产业充分发挥了他们高超的政治手段，自愿接受国会的管理，从委员会满怀敌意的炮火下跳到国会更加温和的炒锅里。

事实证明，的确如此。在国会中，随着联邦贸易委员会的建议从一个听证会传递到另一个听证会、从委员会传递到下属委员会，层层稀释，切除了法案的神经，减弱了它的效力。1965年公布的《联邦香烟标签和广告法案》（FCLAA）将联邦贸易委员会的警告标志改为：注意：吸烟可能有害健康。原始标志上强力直接的用词被删除了。尤其是“癌症”、“导致”和“死亡”这类词。为确保一致性，各州法律也拥护《联邦香烟标签和广告法

案》，实际上是为了确保美国各州不再出现强势的警告标志。正如新闻记者伊丽莎白·德鲁（Elizabeth Drew）在《大西洋月刊》中所写的：这次的结果是“一则赤裸裸保护私人产业不受政府监管的法案”。相对公众健康的“无限利益”来说，政客们更愿意保护烟草业的“有限利益”。德鲁讽刺地写道，烟草制造商根本不需要多此一举地去发明安全性过滤嘴，国会已成为他们“迄今最好的过滤嘴”。



《联邦香烟标签和广告法案》虽然令人失望，但是它激励了反烟草的力量。把一则不知名的贸易法拧成管制烟草产业的套索，这既富有象征性，又具有战略性：一个不受控制的产业“就范”了——即使只是部分就范。1966年，刚从法学院毕业的年轻律师约翰·班茨哈夫（John Banzhaf），进一步推动了这一战略。班茨哈夫为人傲慢、自信、不因循守旧。1966年的感恩节假期，他闲散在家时，看着无所不在的香烟广告，脑袋里冒出了一则模糊的法律条文：1949年，国会曾发布“公平原则”，迫使公共广播媒体让有争议的问题的正反两派观点拥有“公平”的电影或电视展示时间。国会对此的解释是，因为广播媒体使用的电波频道是公共资源，他们应当通过对有争议的话题提供平衡的信息回报公众。很少人有人知道并使用这一条款，但是，班茨哈夫开始好奇它能否应用于香烟广告。联邦贸易委员会已经攻击了烟草业不厚道的广告活动。类似的策略可以攻击它在媒体上不成比例的出镜率吗？

1967年初夏，班茨哈夫匆匆写信给负责在这个领域实施“公平原则”的联邦通讯委员会（FCC），投诉一家纽约电视台给了烟草商业广告超过比例的时间，却没有播放反烟草广告。这个抗议很不寻常，因此班茨哈夫根本没期望得到实质性的回复，他登上邮轮开始了为期四周的旅行。但是，出乎意料的是，班茨哈夫的信落到了有心人手中。联邦通讯委员会的总顾问，雄心勃勃的改革者亨利·盖勒（Henry Geller），长久以来就对公益广播抱有兴趣，正在私下研究攻击烟草广告的可能性。当班茨哈夫从巴哈马群岛游历归来，他收到了盖勒的回信：“这些有问题的广告显然在宣传使用某种香烟的吸引力和愉悦性。的确，它们没其他目的，这很好理解。我们认为，播放此类广告的电视台有责任告诉观众对公众很重要的争议性问题的另一面，也就是说——无论吸烟有多么享受，吸烟都可能危害吸烟者的健康。”

在盖勒的支持下，班茨哈夫把电视台告上了法庭。可想而知，烟草公司大声抗议，争辩道这类执法行为会严重危害言论自由，并发誓要为此案战斗到底。班茨哈夫面临着旷日持久的法庭斗争，于是他求助于美国癌症协会、美国肺协会、和其他几个公共健康组织，以获取支持。不幸的是都被断然拒绝。

不管怎样，班茨哈夫选择了上法庭。1968年，他走上法庭，摆好姿态对抗国内衣冠楚楚的最高薪律师，他们一排排全都身穿条纹西装，戴着袖扣。但是，完全出乎烟草产业的意料，班茨哈夫胜诉了！法庭判定要给予支持烟草和反对烟草的广告“均衡的时段”。联邦通讯委员会和盖勒重新回到战场。1969年2月，该委员会发布公告，宣布将严格监督“均衡时段”条款的实施，而且鉴于烟草危害公共健康，该委员会试图完全禁止香烟的电视商业广告。烟草制造商一次又一次地针对班茨哈夫的判决进行上诉，但是最高法院拒绝重审，维持原判。

烟草产业尝试主动发起强力反击。1969年，针对联邦通信委员会禁止香烟广告的威胁，烟草业拟定的从未公开的内部报告总结道：“怀疑是我们的产品，因为它是与‘大量事实’竞争的最好方法。”但是反烟派也学到了诀窍，如果香烟销售商能在公众的思想中播种“怀疑”这种毒草，反烟派同样有攻心的王牌——散布恐惧，尤其是对绝症的恐惧。反烟广告在电视上发起了攻势。1968年，资深演员，前吸烟者威廉·塔尔曼（William Talman）以倦乏无力、骨瘦如柴的形象出现在黄金时段的广告上，他宣布自己即将死于肺癌。因为止痛药的麻醉作用，塔尔曼言辞不清，尽管如此，他向公众传达了明确的信息：“如果你吸烟，戒掉吧，不要毁了自己！”

20世纪70年代末，烟草制造商每天面临着负面宣传的冲击，于是自愿撤回了在广播媒体上的香烟广告（从而使反烟草广告对“均衡时段”的要求作废）。电视上的最后一条香烟广告于1971年1月1日晚间11点59分播出，这正是新年的第一个夜晚，维珍妮牌女士香烟的标语“宝贝，一路辛苦了！”在电视屏幕上一闪而过，然后永远地消失了。

塔尔曼未能活着见到“香烟广告的末日”，他死于1968年，肺癌已经转移到肝、骨头和大脑。



因此，20世纪70年代中期，标志着烟草产业的“非凡时代”开始走向终结。卫生局局长的报告、《联邦香烟标签和广告法案》的警告标志、对香烟广告的谴责，都是对这个几乎坚不可摧的行业发起的高强度的连续猛攻。很难量化每一种策略的精确影响，但是，这些攻击与烟草消费曲线的显著变化是一致的：经过60年来无穷尽的攀升，美国年度香烟消费量停滞在人均约4 000支。

现在，反烟运动需要一个最终策略来巩固这些胜利，以确保公众永远享有这一胜利果实。记者保罗·布罗德尔（Paul Brodeur）写道：“统计学，是人们擦干眼泪之后做出来的”；而迄今为止，反烟运动已为此提供了大量

的统计数据，但数字背后的香烟受害者却被抹去了。诉讼和管制似乎只发生在理论上；《联邦香烟标签和广告法案》的警告标志行动和公平原则讼案，是代表香烟“受害者”而战的，但这些受害者却是没有具体面孔的无名氏。在国会最后权衡香烟包装上附加几个字的利弊之时，用法律抨击烟草的最后回旋曲终于带领美国公众走向香烟的真正受害者，那些不知不觉患上肺癌的男男女女。



萝丝·西伯隆尼（Rose Cipollone）生于纽约，本名是萝丝·德弗朗切斯科（Rose DeFrancesco），1942年，还是十几岁的少女时，就初尝了香烟的滋味。她代表了香烟消费陡增曲线的中点：1940年到1944年间，美国女性的吸烟率翻了一番，从15%增长到36%。这种惊人的增长，大概要归功于美国广告史上最成功的“针对性广告”——说服女性吸烟。在这一转变中，烟草业借力于更深刻的社会变革背景——对女性来说，这个世界越来越不稳定了，她们要同时应付多种个人角色：照顾孩子、料理家务，还要工作。烟草作为使她们心态正常、情绪稳定，甚至解放的力量被大力推销。骆驼牌的广告描绘了一位海军军官在公海发射鱼雷，而他在家中的妻子则用香烟来平静绷紧的神经。“（这是）有稳定的神经才能参与的游戏。”广告文案中写到，“但是当前哪一种游戏不是如此？我们所有人多年来以最快的节奏战斗、工作和生活。”“铆工萝丝”曾是战时女性的典型象征，现在这种象征则变成了“吸烟的萝丝”——切斯特菲尔德广告中描绘的一位手夹香烟的女子。香烟是一种为国民服务的形式，甚至可能萝丝面对强压时的持久镇静（如广告曲所唱“从不激动、从不紧张不安”）也被归功于是香烟的功效。

就像头顶上20英尺宽的广告牌上罗丝的香烟一样，西伯隆尼也选择用切斯特菲尔德牌香烟镇静自己。在她还是学生时，就开始叛逆性地在课后偷偷吸几支烟。20世纪30年代，由于经济恶化，她辍学打工，先在一家围巾厂打包，然后做了开票员。她的烟瘾越来越大，数年之间，她的烟瘾就达到一天好几十支。

如果说西伯隆尼夫人曾有过紧张不安的话，就是在她面临“吸烟危害健康”这类警告的罕见时刻。婚后，她的丈夫安东尼·西伯隆尼（Anthony Cipollone）开始了一场静静的反烟运动——为她搜集警告香烟危害的剪报。萝丝试图戒烟，但每次都以更大的依赖复发。当香烟用光了，她就翻遍垃圾桶，吸已烧焦的烟头。

奇怪的是，困扰西伯隆尼的不是她的烟瘾，而是对过滤嘴的选择。1955年，利格特集团推出了名为“L&M”的新型过滤嘴香烟，西伯隆尼满怀希望地换了这个品牌，期望标榜“温和、低焦油、低尼古丁”的过滤嘴香烟会更

安全。她沉迷于追求“安全香烟”，迷恋香烟这种伴侣，在不同的品牌之间不停地轮换，但在一段时间内只忠于一个品牌，希望找到一种可能保护她的过滤嘴香烟。20世纪60年代中期，她改吸维珍妮牌女士香烟，也许因为这款专为女性推出的香烟含焦油较少。1972年，她又换成了百乐门牌香烟，它承诺更长的凹陷过滤嘴可以“隔离”吸烟者的嘴唇和香烟的前端。两年后，她又换了牌子，这次是真诚牌香烟，因为“医生推荐它们……他告诉我，‘你吸烟的话最好吸这个’，然后医生从外套口袋里掏出了一包烟”。她后来出庭时描述的这些，震惊了陪审团。

1981年冬天，西伯隆尼开始咳嗽。在诊断咳嗽的常规胸腺X射线片中，发现她右侧肺叶表面有一个肿块，外科活检表明是肺癌。1983年8月，肺癌转移到西伯隆尼的全身，肺、骨头、连肝脏里都有恶性肿块。她开始了化疗，但几乎没有作用。当癌进入她的骨髓，侵入大脑和脊髓时，她只能卧病在床，通过不断注射吗啡来减轻痛苦。西伯隆尼死于1984年10月21日上午，年仅58岁。



新泽西州的律师马克·埃德尔（Marc Edell）雄心勃勃、精明又好动，他对民事侵权诉讼有很深的了解（在20世纪70年代曾为石棉制造商辩护控告其产品责任的诉讼案）；他正在寻找吸烟的“标志性受害者”，以便发起对烟草的法律抨击。在西伯隆尼去世前11个月，埃德尔听说了她的诊断。于是1983年夏，他前往小渡市（Little Ferry）的城镇郊区，探访萝丝·西伯隆尼和她的家人。他担心西伯隆尼将不久于人世，于是力劝她提出诉讼，控告她曾大量吸食的香烟产品的三大烟草制造商，利格特集团、罗瑞拉德烟草公司和菲利普·莫里斯烟草公司。

埃德尔1983年提出的诉讼经过精心设计。以往反烟草公司的案例都遵循了相当刻板的模式：原告争辩他们本人没有意识到吸烟的危害，烟草制造商则还击说，受害者一定是“聋、哑、盲”，才不知道危害。陪审团通常站在香烟制造商这边，认可包装材料上的标志已向消费者提供了足够的警告。对原告来说，此类诉讼记录实在糟糕。1954年到1984年的30年间，控诉烟草公司产品的责任案超过300件。但只有16件得到受理，其中没有一件案子做出对烟草公司不利的判决，也没有一件案子在庭外和解。烟草产业几乎高调宣布了绝对的胜利，一份洋洋自得的报告说：“原告律师可以读一下墙上的告示——罪名不成立。”

然而，埃德尔拒绝阅读墙上的任何告示。他公开承认，萝丝·西伯隆尼认识到了吸烟的危害。是的，她阅读了香烟的警告标志，以及托尼·西伯隆尼煞费苦心收集的大量报刊文章。但是，她无法改掉这个习惯，依旧沉溺于此不能自拔。埃德尔承认，西伯隆尼一点也不无辜。但最最重要的不是萝丝·

西伯隆尼对香烟的危害有多了解，而是“香烟制造商了解多少”，以及他们向萝丝这样的消费者透露的癌症风险有多少。

这个论点令烟草公司大为惊诧。埃德尔坚持认为，他必须知道香烟制造商对吸烟的危害了解多少，而这也使他得以史无前例地向法庭请求获得三大烟草公司的内部文件。埃德尔依靠法律的强制，调查了这些私密的档案，结果发掘出一个超级丑闻。大多数香烟制造商不仅知道烟草的致癌风险、尼古丁强烈的上瘾性，并且刻意镇压能证明这些事实的内部研究。一份又一份文件显示，为隐瞒风险，这个行业发生了激烈的内部斗争，甚至他们自己的员工也常常感到良心不安。

烟草研究所的公关经理人弗雷德·潘泽尔（Fred Panzer）在给研究所总裁霍瑞斯·科恩盖（Horace Kornegay）的一封信中，阐释了该行业三管齐下的营销策略，“制造对健康指控的怀疑，但不完全否定它；倡导公众吸烟的权利，但不积极鼓励他们实践；以及鼓励客观的科学研究，作为解决健康危害问题的唯一办法。”在另一个标着“机密”的内部备忘录中，有一些倒行逆施的可笑主张：“在某种意义上，烟草业可以被认为是制药行业专业化、高度仪式化和风格化的一部分。烟草制品所独有的尼古丁，是一种有多种生理学效应的强效药。”

尼古丁的药理学研究，完全解释了为什么像萝丝·西伯隆尼一样的女性感到戒烟是如此困难。这并不是因为她们意志薄弱，而是因为尼古丁本身破坏了意志。菲利普·莫里斯烟草公司的一名研究员曾写道：“设想把烟盒当作一天尼古丁供应量的储存器，把一支香烟当作单位剂量尼古丁的分配器……把喷出的烟雾当作传播尼古丁的媒介。”

在一次特别值得纪念的论战中，埃德尔盘问利格特集团总裁，为什么公司花了近500万美元证明烟草会导致小鼠背部长出肿瘤，然后又有组织地选择忽略这种致癌性与人类的关联：

埃德尔：这个（实验的）目的是什么？

戴　伊：设法缩小老鼠背部的肿瘤。

埃德尔：这跟人类的健康和福利没有一点关系，是这样么？

戴　伊：是这样的……

埃德尔：这是在拯救田鼠，或者小鼠，对吗？你们花了这么多钱，就是为了解决老鼠长出肿瘤的问题吗？

这类论战成为烟草业困境的缩影。当烟草业的专家被埃德尔盘问得阵脚大

乱的时候，该行业自己的律师也在这种深度的欺骗中不寒而栗。用荒谬的统计数据掩饰真相，用谎言欺骗另一个谎言。埃德尔获准挖出烟草制造商的内部文件，创下了历史先例，让其他卷入民事侵权案的人也可以突然搜查同样的恐怖密室，取出他们肮脏的档案，作为日后的当庭证物。

1987年，经过漫长的四年法律纷争之后，西伯隆尼的癌症案件审判开庭了。尽管有许多观察家满怀希望，也作了预测，但裁决却让埃德尔及西伯隆尼家人大失所望。陪审团认为萝丝·西伯隆尼要为自己的癌症负80%的责任，她在1966年之前（规定必须标注警告标志之前）所吸品牌的香烟制造商利格特集团，承担余下20%的责任。菲利普·莫里斯公司和罗瑞拉德烟草公司最终逍遥法外。陪审团判给安东尼·西伯隆尼40万美元的赔偿金，勉强能支付四年诉讼的文书费。如果这算得上是胜利的话，那么就像烟草业高兴地指出的，这绝对是得不偿失的胜利！

然而，西伯隆尼讼案的真正遗产与法律上的胜败并没什么关系。尽管萝丝·西伯隆尼在法庭上被嘲讽为意志薄弱、所知不多、傻瓜一样令自己上瘾，意识不到香烟“明显的”危险，但是最终她被当成了即使在坟墓里也为癌症受害者奋战不止的英雄偶像。

西伯隆尼案件之后，讼案纷纷涌现。烟草业极力为自身辩护，条件反射般挥舞着香烟包装上的警告标志，以证明他们的责任甚微。但是，这些讼案激起了更多的侵权诉讼。负面宣传使妖魔化的烟草商士气低落、如临大敌，他们发现自己陷入四面楚歌，成为众矢之的。

1994年，美国人均年香烟消费实现了连续20年的下降（从1974年的4 141支降到1994年的2 500支），显示出历史上最引人注目的吸烟率的逆转。这是一场漫长而缓慢的消耗战。没有任何力量可单枪匹马地毁掉烟草业，而是科学证据、政治压力和法律进步共同累积的力量，在十年间使烟草业一蹶不振。

然而光阴易逝，旧罪难消，致癌罪的阴影尤其如此。接触烟草到罹患肺癌大约需要30年，美国吸烟率下降之后，肺癌还会有很长的生命。男性肺癌的预期发病率从1984年的每10万人中102人发作，下降为2002年的每10万人中77人发作；但在女性中仍未减少。在萝丝·西伯隆尼的时代，女性吸烟者的激增，仍在肺癌的杀戮场彰显它的影响。



自从马克·埃德尔在新泽西州法庭提出他非比寻常的讼案，已经过去27年了，针对烟草公司的侵权诉讼开始汹涌泛滥。1994年，出现了反烟诉讼史上另一个有重大意义的案件，密西西比州把几家烟草公司告上法庭，试图

从10亿多的卫生保健开销中脱身。该州这些耗费在吸烟相关疾病上的开销中，最突出的是肺癌。检察长迈克尔·摩尔（Michael Moore）总结了针对烟草公司的主张：“你们造成了健康危机，你们要为它埋单！”其他几个州纷纷跟进，特别是佛罗里达州、德克萨斯州和明尼苏达州。

1997年6月，面对接二连三的起诉，烟草公司提出了一套一揽子协议。1998年，46个州和四个最大的烟草制造商签署了《主要和解协议》（MSA）。四大烟草制造商是：菲利普·莫里斯公司、雷诺兹公司、布朗和威廉姆森公司，以及罗瑞拉德烟草公司（自1998年以后，另外的47家烟草制造商也加入了该协议）。协议内容包括：严格限制烟草广告、解散贸易协会和行业游说团体、允许自由获得内部研究文件、提出开展教育公众烟草健康危害的国家讨论会。《主要和解协议》代表了有史以来达成的最大的责任清算，而更深层的意义是，最大化地公开承认了烟草业历史上的勾结和罪行。

《主要和解协议》就是萝丝·西伯隆尼期待已久的法律胜利吗？从某些方面讲，完全不是！事实上，这个协议乖张地重述了20世纪70年代《联邦香烟标签和广告法案》的“警语法”，给烟草业提供了另一个安全的避风港。协议允许未来法律诉讼得到相关的保护、限制香烟广告、允许签约公司固定价格，事实上，签订了《主要和解协议》的公司由此获得了垄断权。独立的小型厂家不敢踏进该行业、也不敢竞争，使得大烟草公司变得更大。烟草制造商每年注入的和解缴纳金造就了一些“附属国”，它们依赖这些钱给上涨的医疗花费提供资金。事实上，和解的真正代价转嫁到了瘾君子身上，他们现在要花更多的钱买烟，然后再付出自己的生命。

《主要和解协议》并没宣告该行业在全球的终结，万宝路牛仔虽然在美国遭到围攻，但他仅需要找到新的乐土，即可突围。香烟制造商的市场和利润越来越低、法律费用却越来越高，因此他们逐渐以发展中国家作为新的目标市场，于是，很多这类国家的吸烟者数量也相应增加了。现在，在印度和中国，吸烟是一个可预防的主要死因。曾是理查德·多尔亲密合作伙伴（直到多尔2005年去世）的牛津大学流行病学家理查德·皮托，最近估计到21世纪的前十年，印度成年人中与吸烟相关的死亡会上升到每年100万人，而且会在未来十年继续上升。在中国，因为男性的吸烟，肺癌已经成为导致死亡的主要病因。

烟草对发展中国家持续入侵，伴随着明显的幕后政治操纵。2004年，烟草公司与墨西哥卫生部签署了一个鲜为人知的协议：烟草制造商给公众健康保险事业提供慷慨的“捐赠”，作为对大幅减少香烟包装警告和广告管制的回报。像最近的一篇社论指出，这实际上是“拆了东墙补西墙”。20世纪90年代早期，一项研究指出，英美烟草公司（BAT）与乌兹别克斯坦政府签署了类似协议，建立产品垄断，然后大力游说要推翻近来禁止烟草广告的

法律。英美烟草公司投资后，乌兹别克斯坦吸烟者人数一年内上升了约80%，1990年到1996年，烟草消费增长了50%。

在《英国医学杂志》最近的一篇社论中，加州大学旧金山分校的流行病学家斯坦顿·格兰兹（Stanton Glantz）把这种情况描述为另一场正在酝酿的大灾难：“跨国烟草集团就像带菌者一样把疾病和死亡传向全世界。这主要是因为烟草产业利用其财富影响政治家，创造推广香烟的良好环境。烟草业赖以达到目的的手段是：减少对广告和推销的限制，防止出现限制烟草的有效公共政策，如高税收、包装上强烈的警告图标、无烟工作环境和公共场所、积极反销售运动以及广告禁限令等。与另一种遍及世界的疾病传播媒介——蚊子不同，烟草公司迅速把在世界一隅学到的信息和策略传播到其他地方。”



我很难表述在癌症病房看到的烟草直接危害的程度和范围。有一位精力充沛、衣着整洁的年轻广告主管，他第一次吸烟是为了安神，现在，为清除扩散性的舌癌，他不得不切掉下颌骨；有一位祖母，曾教孙儿们吸烟并与他们共享抽烟之乐，现在，被诊断出食道癌；还有一位神父，患了晚期肺癌，发誓说吸烟是他唯一无法克服的恶习。即使这些病人正在为其烟瘾付出最后的代价，其中一些人仍然执迷不悟，实在让人震惊。我的许多病人在治疗癌症的过程中仍在抽烟，经常是偷偷地抽，当他们签化疗同意书时，我能在他们衣服上闻到刺鼻的烟味。20世纪70年代，肺癌发生率冲上顶峰。在英国实习的一位外科医生回忆自己在病房的头几个晚上，曾有病人从癌症手术醒来后，像僵尸一样穿过走廊去找护士讨要香烟。

尽管吸烟成瘾明显具有严重且长期的恶果，但是，即使到今天，香烟的消耗率依旧居高不下。几十年来趋于稳定的吸烟率，在某些地区的人口中再度上升。死气沉沉的反烟运动也让大众失去了兴趣，烟草的威胁和社会回应的脱节正在扩大。令人震惊和不安的事实是，在美国，几乎每种新药都会被当作潜在致癌物经受严格审查，即使该物质与癌症只有微小的联系，也会造成公众的歇斯底里，令媒体焦虑不堪。但是人类所知最常见、最强烈的致癌物之一香烟，却能随意地在各角落的商店里用几美元买到，实在是不可思议。

---

① 与西德尼·法伯（SidneyFarber）没有关系。

越来越怪

亲爱的，你的压力太大。其实你没什么大问题。我们给你开点抗抑郁的药。

——20世纪60年代，巴里·马歇尔（Barry Marshall）关于对女性胃炎，癌前病变的治疗

20世纪80年代逐渐释放出的对香烟的规范力量，将烟草烟雾归为强致癌物质，这是癌症预防的重大胜利之一。但这也同样突显了癌症流行病学的一块重要空白。统计学自身的特征决定了它对癌症风险因素的鉴别是描述性的，而不是机理性的：它们描述了关联性而非因果，而且还要依靠某种程度上的储备知识。与之矛盾的是，如果通过传统的“病例对照”实验研究来确定一种未知的致癌因素，流行病学家必须要知道该问什么问题。即使是多尔和希尔，在设计他们经典的病例对照实验和预期研究时，也依赖于几十年甚至数百年以来（如果算上约翰·希尔的宣传册）有关烟草和癌症的知识。

但是这并没有降低病例对照方法的神奇力量。例如在20世纪70年代早期，科学家通过一系列研究，明确认定一种危险因子可导致少见但致命的叫作“间皮瘤”（mesothelioma）的癌症。对间皮瘤的病例组和对照组的比较可以看出这种癌症在某些行业中较为流行：如绝缘设备安装工、消防员、造船工、加热设备操作员及橄榄石挖矿工。正如波特氏癌症和阴囊癌一样，由于这种罕见的癌症发生在稀有行业，所以统计学方法很快就鉴定出了这种癌症的致病因素是与石棉的接触。随后，侵权诉讼和联邦监管迅速跟进，接触石棉的职业迅速减少，从而降低了间皮瘤的发生风险。

1971年，另一个类似的研究确定了一种更为罕见的致癌物，称为己烯雌酚的合成激素药物。20世纪50年代，己烯雌酚被大量地应用于预防孕妇早产（尽管它在这方面的益处还有待证实）。一代人之后，就在人们怀疑患阴道癌和子宫癌的女性与其接触雌激素有关时，一个特别的现象呈现在人们面前：这些女性并没直接接触过这类化学药品，反倒是她们的母亲曾经有过。致癌物跳过了一代人。它并没有作用在服用己烯雌酚的女性身上，却导致曾在她们的子宫内接触过该药物的女儿们患上癌症。

但是，如果对引发癌症的行为或与致癌物的接触毫不知情将会怎样？如果对间皮瘤的自然史或雌激素与阴道癌的关联知之甚少，又怎么会去询问患者的职业史，或者他们是否接触了石棉和雌激素？能否凭借致癌物的固有特性取代对受癌症折磨的人群进行的统计分析而率先发现致癌物呢？



20世纪60年代晚期，伯克利细菌学家布鲁斯·埃姆斯（Bruce Ames）在研究另一个毫不相关的课题时，碰巧做到化学致癌物的测试。埃姆斯当时正在研究沙门氏菌（Salmonella）的突变。沙门氏菌和其他细菌一样，拥有可以让其在某些特定环境下生长的基因——比如在一个仅有半乳糖作为糖源的培养基中，只有携带“消化”半乳糖基因的细菌才能存活。

埃姆斯观察这些基本基因的突变可决定培养皿中细菌的生长与否。假设一类不能在半乳糖上生长的沙门氏菌，可以通过一种基因突变促成这种生长；而且一旦能够生长，单个细菌会在培养皿上形成小的菌落。埃姆斯通过计算菌落的数量，就可以量化实验中的突变率。如果接触某种物质的细菌产生了6个这样的菌落，而接触另一种物质的细菌可以产生60个。那么就意味着，第二种物质有十倍的能力引起基因改变，既十倍的突变能力。

现在，埃姆斯可以通过测试成千上万种化学物质创建一个囊括增加突变率的化学物质（诱变剂）的目录。在完善这一目录的过程中，他有了重大发现：实验中评定为诱变剂的化学试剂也同样是致癌物。比如染料衍生物，是人类已知的强致癌物质，可使细菌产生数百个菌落。X射线、苯化合物、亚硝基衍生物，全都能引起大鼠和小鼠的癌症。埃姆斯的测试具有一切优秀测试的特征，把无法观察、无法测量的量转换为可观察、可测量的量。20世纪20年代杀死“镭女孩”的无形X射线，现在可以在培养皿中的回复体菌落中现身了。

埃姆斯的测试并不完善。不是每种已知的致癌物在测试中都有结果：在不能生长沙门氏菌的培养皿上喷洒己烯雌酚或石棉并没有产生大量的突变菌（与此相反，进行测试的几家烟草制造商发现，烟草烟雾的化学成分确实引起了细菌突变，这个呈阳性的结果让他们大惊失色，迅速将其隐匿）。尽管有缺陷，埃姆斯的测试仍然在纯描述性防癌研究和机理性防癌研究之间建立了重要联系。埃姆斯提出，致癌物有一个共同且独特的功能特性：它们改变基因。埃姆斯无法看穿现象背后的深层原因：为什么诱导突变的能力与引发癌变的能力有关？但是他论证了致癌物可以经由实验发现——不再是通过调查人类的病例组和对照组进行回顾性地探究，而是用简单明确的生物监测，前瞻性地确定引起突变的化学物质。



事实证明，化学物质并不是唯一的致癌物，埃姆斯的测试也不是发现病原体的唯一途径。20世纪60年代末，在费城工作的生物学家巴鲁克·布隆伯格（Baruch Blumberg）发现：由人类肝炎病毒引起的慢性郁积性炎症也可致癌。

20世纪50年代，布隆伯格在牛津大学学习生物化学时，对研究人口中基因变异的人类遗传学产生了兴趣。当时，传统的人类生物学研究主要集中在收集人类的解剖标本并进行测量和分类；而布隆伯格想收集、测量和分类人类的基因，并把人类的基因突变与对疾病的易感性联系起来。

布隆伯格很快就发现问题在于缺乏供测量和分类的人类基因。50年代，细菌遗传学仍处于起步阶段，甚至在很大程度上，人们还没发现DNA的结构和基因的本质；甚至没有观察和分析过人类基因。唯一可查的人类基因变异线索来自一次偶然的观察。血液中有一种叫作血液抗原的蛋白质，它在个体间呈现多样化，且在家族内遗传，因而暗示了这类变异来自遗传。这种血液蛋白可用相对简单的方法在人群之间进行测试和比对。

布隆伯格开始到世界各地搜寻血液，他这个月在非洲富拉尼（Fulani）的部落居民中抽取血清，下个月又在巴斯克采集牧羊人的血。1964年，布隆伯格在国家卫生研究院短暂任职之后来到费城癌症研究所（后来改名为福克斯·蔡斯癌症中心），开始系统性地整理他已编目的血液抗原变体，期望能把它们与人类疾病联系起来。这是一种奇妙的反向研究法，就像是翻遍字典找到一个词，然后再找适合这个词的谜面。

其中，有一种血液抗原引起了他的兴趣，这种抗原出现在一些澳大利亚土著居民身上，而且经常在亚洲和非洲人群中发现，但在欧美却极其罕见。布隆伯格怀疑这种抗原是在家族内代代相传的古老遗传因子，把它命名为“澳大利亚抗原”，简称为“澳抗”（Au）。

1966年，布隆伯格的实验室着手详细地描述这种原住民抗原。没过多久他就注意到一个奇怪的相关性：携带有澳抗的个体往往都患有慢性肝炎。经病理学研究发现，这些发炎的肝脏，经历了反复的慢性受伤和修复，即某些部位的细胞死亡，其他部位补偿性地尝试修复肝细胞，由此导致肝脏伤痕累累、皱缩，直至衰竭，这种情况称之为慢性肝硬化。

古老的抗原和肝硬化之间的联系，意味着肝脏疾病的遗传易感性——这一理论本会把布隆伯格引向漫漫歧途。但是，一个偶然事件推翻了这一理论，彻底改变了布隆伯格的研究进程。他的实验室一直追踪研究新泽西州一位有心理疾病的年轻人。最初该男子的澳抗为阴性，但是在1996年夏天的一系列血液抽检中，他的血清突然转变为澳抗阳性。肝功能检查确诊他为急性爆发性肝炎。

但是与生俱来的基因是怎么突然引起血清转化并引起肝炎的呢？毕竟，基因通常并不随意改变。布隆伯格关于遗传性变异的漂亮理论就这样被一个丑陋的事实推翻了。他明白澳抗不可能是人类基因的遗传性变异。实际上，他很快就发现澳抗既非人类蛋白也非血液抗原，而是漂浮在血液中的

一种病毒蛋白，是感染的标志。新泽西州的病人被这种微生物感染，因此澳抗阴性才转变为阳性。

于是布隆伯格立即着手分离造成感染的生物体。到20世纪70年代初，他和一群合作者共同萃取出一种新病毒颗粒，称之为乙型肝炎病（HBV）这个病毒的结构很简单，“近似圆形……直径大约44纳米，是感染人类最小的DNA病毒”，但是它简单的结构却藏有异常复杂的行为。对于人类来说，HBV感染可引起广谱性的疾病，包括从无症状感染到急性肝炎，再到肝脏的慢性硬化。

这种人类新病毒的发现，引发了流行病学家如火如荼的行动。到1969年，日本研究员（随后也加入了布隆伯格的团队）发现此病毒可以通过血液传播。在输血之前，先以人们熟悉的血清中的早期生物标志之一澳抗体做血液筛检，就可阻断血液感染，从而降低患乙型肝炎的风险。

不久后，另外一种与HBV有关的疾病出现了。它是亚洲和非洲的部分地区所特有的一种致命的、潜伏性肝癌，通常源于患有慢性病毒感染数十年，已经遍布疤痕、灰白无血色的肝脏。当人们用经典的统计学方法比较肝细胞癌的病例组和对照组时，发现HBV的慢性感染和与之伴随的肝细胞的反复损伤和修复是明显的危险因素，感染病例组患癌率大约是未感染组的5～10倍。因此，HBV是一种致癌物，一种活的致癌物，可以从一个宿主传播到另一个宿主 ① 。



HBV的发现使国家癌症研究所颇感难堪。该研究所花费了大量资金针对特殊癌症病毒项目，给数千只猴子注射了人类癌症提取物，却从没发现一种与癌症相关的病毒。反倒是一位研究原住民抗原的遗传人类学家发现了流传甚广且和常见人类癌症相关的病毒。布隆伯格敏锐地意识到了国家癌症研究所的尴尬处境和自己在研究中的机缘巧合。为了避免矛盾，他于1964年明智地离开了国家卫生研究院。他跨学科的好奇心触犯了“科研机构中学科划分的严格性”，而其中最严重的恐怕就是致力探寻癌症病毒的国家癌症研究所。对癌症病毒理论最强烈的热衷者来说，更糟糕的是布隆伯格的病毒本身并非癌症的主因；而肝细胞中的病毒引起的炎症，以及相伴多次的细胞死亡和修复才是造成癌症的罪魁祸首，这对病毒直接导致癌症的观点是个沉重打击。 ②

但是布隆伯格没有时间反复思索这些冲突。他并没有用理论去研磨病毒与癌症的关系，而是作为一名实用主义者，马上带领团队投入到HBV疫苗的研究之中。1979年，他的团队设计出一种疫苗。像血液检查策略一样，这种疫苗当然没有在癌症发生后改变它的进程，但它却能大幅降低未感染者

的易感性。布隆伯格因此创立了从病因到预防的关键环节。他鉴定出了病毒致癌物，发明了感染前的检测方法，并且创造了阻挠其传播的方式。



新发现的“可预防的致癌物”中，最奇怪的不是病毒或化学物质，而是一种细胞生物体——细菌。1979年，布隆伯格的乙肝疫苗开始在美国进行临床试验这一年，澳大利亚皇家帕斯医院的初级住院医师巴里·马歇尔和胃肠病学家罗宾·沃伦（Robin Warren）开始调查胃炎的病因，这种病症常常导致胃溃疡或胃癌。

几个世纪以来，胃炎被含糊地归咎于压力和精神衰弱（普遍使用“消化不良”这个词代表暴躁、脆弱的心理状况）。引申的解释即是胃癌是精神压力所导致的癌症，这本质上是盖伦提出的阻塞性忧郁症的现代版。

但沃伦深信胃炎的真正病因是一种未知的菌种，依据医学信条判断，这种生物体不能在胃腔恶劣的酸性环境中生存。沃伦写道：“自大约一百年前的细菌医学早期开始，就教育学生细菌不能在胃内生长。当我还是个学生时，这个说法人尽皆知，不值一提。这好像以前人们所说的它是‘广为人知的事实’、‘每个人都知道地球是平的’一样。”

沃伦根本没有理会这个所谓“地球是平的”的医学信条。他在检查患胃炎或胃溃疡的病人的活体组织时，发现在胃部溃疡的火山坑状的凹陷部位叠加着一层模糊的蓝色物质。继续仔细观察这个浅蓝层，看到了充盈其中的螺旋生物体。

这是否是他的想象？沃伦确信，这些生物体代表了细菌的新物种，是它们引起了胃炎和胃溃疡。但他不能用任何形式的培养板、培养皿或培养物分离出这些细菌。别人看不到这些生物体，沃伦也培养不出这些生物体；整个蓝色异型生物在胃部凹处生长的理论，听来有点科幻小说的味道。

相比之下，巴里·马歇尔对此并没有一贯的主张。他是澳大利亚卡尔古利（Kalgoorlie）地区一名锅炉制造工和护士的儿子，毕业于珀斯（Perth）的一所医学院，是一位未经历练、资历尚浅的研究员，正在寻找研究项目。他被沃伦的数据迷住（尽管他对这一幻影般的未知的细菌联系抱怀疑态度），开始收集溃疡病人的牙刷，然后把收集到的物质铺开在培养皿中，期望能长出细菌。但结果与沃伦一样一无所获。几周之后，马歇尔的培养皿在培养箱中堆积起来，经过几天的检测后，就被大批丢掉。

机缘出现在1982年的复活节。这是一个异常忙碌的周末，很多病人涌进了医院，因此马歇尔忘记检测培养板，把它们留在了培养箱中。当他想起来

去检测时，发现琼脂上长出了半透明的小珍珠状的菌落。这段长时间的保温培养过程至关重要。在显微镜下看到的细菌是一种微小的、生长缓慢而且脆弱、带有螺旋尾巴的生物体。这一物种从未出现在微生物学家的描述中。沃伦和马歇尔把它叫作“幽门螺旋杆菌”（Helicobacter pylori）。螺旋（Helicobacter）形容其外观，幽门（pyloru）来自拉丁语的“看门人”，描述它的位置靠近胃部的出口。

但是单凭证明该细菌的存在或者是它与溃疡的关系，还不足以证明就是它导致了胃炎。科赫的第三个基本原理规定，要认定一种生物体是导致疾病的真正元凶，必须在它进入新宿主时也会引发此病。马歇尔和沃伦把该细菌注入猪身上，并进行连续的内窥检查。但是，猪的胃并没有溃疡。以人做实验违背医学伦理，但是重达30多公斤的猪也不乐意接受每周的内窥检查。那么怎么证明一种新的、还未定性的菌种感染人类后会引起胃炎，从而导致癌症呢？

1984年7月，马歇尔的实验停滞不前，经费申请也迟迟未批，最后他孤注一掷，开始在自己身上实验：“实验那天早上，我没有吃早饭……两小时之后，尼尔·诺克斯（Neil Noakes）刮下已经培养了四天的幽门螺旋杆菌，溶在碱性蛋白胨液体中（一种使细菌成活的肉羹）。我滴水未进。上午10点，尼尔递给我200毫升的大烧杯，里面盛着大概四分之一的棕色的浑浊液体。我一口喝下去，然后继续绝食。肚子咕噜噜叫了几声，是细菌？还只是因为我饿了？”



马歇尔“不只是饿了”。他在喝下浑浊的细菌培养物的几天后，患上了重病，症状是恶心、呕吐、夜间盗汗、发冷。他说服同事给他做了一系列活体检查，并记录下病理变化。他被诊断出有高度活跃的胃炎，细菌密集地覆盖在他的胃和下方溃烂的贲门上，这正与沃伦在其病人身上发现的一致。7月末，马歇尔以沃伦为共同作者向《澳大利亚医学杂志》（Medical Journal of Australia）提交发表了以自己为病例的报告。文中写道：“一位普通志愿者已经吞下了该生物体的纯培养液。”批评家终于缄口沉默了。幽门螺旋杆菌被无可争议地认定为胃部炎症的病因。

幽门螺杆菌和胃炎之间的联系提出了细菌感染和慢性炎症引起胃癌的可能性 ③ 。实际上，到20世纪80年代晚期，已经有几项流行病学研究把幽门螺杆菌诱导的胃炎同胃癌联系起来。同时，马歇尔和沃伦测试了抗生素疗法（包括用已摒弃的炼金用的铋制剂），从而创造出对幽门螺杆菌感染的强效多重药物治疗 ④ 。在胃部发生幽门螺杆菌感染的多发地区日本西海岸进行的随机试验表明：抗生素治疗减少了胃溃疡和胃炎。

然而，抗生素治疗癌症的效果更为复杂。清除青年男女体内感染的幽门螺杆菌，可减少胃癌的发病率。但对于老年患者来说，体内慢性胃炎已郁积了数十年，慢性炎症可能已经发展到即使清除也无济于事的程度了。若要预防癌症，就应该采纳奥尔巴赫的建议：尽早抑制 癌症的前驱症状。



巴里·马歇尔咽下致癌物，在他自己胃里创造癌前状态的“实验”虽然是一种极端行为，但也反映出癌症流行病学家日益强烈的急躁和沮丧。制定预防癌症的有力战略显然来自对病因的深刻理解，鉴定出致癌物不过是迈向它的第一步。为了提出抗癌的成功策略，不仅仅需要知道什么是致癌物，还要知道致癌物能做什么。

但是，从布隆伯格到埃姆斯，再到沃伦和马歇尔的迥然不同的观察，却无法简单地拼凑成一套能够自圆其说的癌变的理论。己烯雌酚、石棉、辐射、肝炎病毒和胃部细菌怎么聚合到一起，在不同人群和不同器官中制造同一种病理状态？另一位吞下未知毒物的人可能会这样说：致癌物的病因清单似乎已变得“越来越不可思议”。

癌症病因的多样性令人震惊，在所有的疾病之中绝无仅有。糖尿病是一种有错综表现形式的复杂疾病，但从根本上仍是胰岛素信号异常的疾病。冠心病是由破裂和发炎的动脉粥样硬化斑块堵塞心脏的血管造成的。但是，要描述癌症的统一机理似乎完全无从下手。除了细胞异常的失调分裂之外，癌症还有什么共同的病理学机理？

要回答这个问题，癌症生物学家必须回到癌症的起源，回到一个细胞发生恶性转化的第一步，即癌的发生。

---

① 20世纪70年代，哈拉尔德·楚尔·豪森（Harald zur Hausen）也发现了另一种病毒——HPV，它能引起宫颈癌。接种抗某种HPV菌株的疫苗，可使患宫颈癌的风险可大大降低。

② HBV可以导致未硬化的肝患癌，这个病毒现在也被认为有直接的致癌作用。

③ 幽门螺杆菌与几种癌症有关，包括胃腺癌和与粘膜相关的淋巴癌。

④ 马歇尔后来用这一疗法治疗自己，消除了感染。

蜘蛛网

我们必须从癌症的早期诊断获得癌症治疗的实质性进步。

——约翰·洛克哈特-马默里1926年

针对人类癌症的问题，当务之急除了寻找一种广谱治疗法之外，还需要找到一种方法，在癌症呈现临床表征之前就发现它的存在。

——西德尼·法伯 给埃塔·罗森松（Etta Rosensohn）的信，1962年11月

这位女士，您做过“巴氏涂片”了吗？

——1957年，《纽约阿姆斯特丹新闻报》（The New York Amsterdam News）

《巴氏涂片论》一文

癌变的过程是长期而缓慢的——循序渐进、按部就班地从早期损伤变为完全恶性的细胞，这一进程启发了人们另一种预防癌症策略的想法。如果的确如奥尔巴赫所预测的那样，癌症的诞生是一种缓慢无力的过程，那么或许人们能够在其早期阶段干预这一进程，攻击“前癌”而非攻击癌症。那么，人们能否在癌变的过程中阻止它？

很少有科学家像乔治·巴帕尼古拉（George Papanicolaou）一样，细致地研究了癌细胞的早期转变。巴帕尼古拉是纽约康奈尔大学希腊籍的细胞学者，身体健壮、个子不高，衣着正式、举止老派；他在雅典和慕尼黑学习过药学和动物学，1913年来到纽约。他下船之际，身无分文；虽然想在一家医疗实验室找份工作，但为了生计沦落到在第33大街的金贝尔商店卖地毯。经过几个月荒诞不经的工作之后（人人都说他是一个糟糕的地毯销售员），巴帕尼古拉获得了康奈尔大学的研究员职位，但这项工作也像卖地毯一样离谱：他被指派去研究豚鼠的月经周期，这种动物在经期既不会明显地出血，也不会排出剥落的组织。巴帕尼古拉学会了运用鼻窥器和棉签从豚鼠体内刮取子宫颈细胞，把它们以薄薄的水状涂敷到载玻片上。

他发现这些细胞像手表的分针，随着荷尔蒙在动物体内周期性地起落，豚鼠子宫颈内的这些细胞也周期性地改变形状和大小。巴帕尼古拉能够以它们的形态作为指导，准确地预测它们的月经周期，而且往往能够精确到天。

20世纪20年代晚期，巴帕尼古拉将这一技术运用到临床病人当中。（他的妻子玛丽亚，据称每日都接受子宫颈涂片检测，这无疑是其坚强婚姻的鲜明体现。）和豚鼠的情况一样，巴帕尼古拉发现，人体子宫颈脱落的细胞，同样可以预示妇女月经周期的阶段。

但是有人指出，所有这些不过是精巧却无用的发明。一位妇科医生狡黠地评论说 “灵长类，包括妇女在内”，大概都不需要靠涂片测定月经周期。在没有巴帕尼古拉的细胞学技术的帮助下，千百年来，妇女们就在预测自己的月经周期了。

这些批评让巴帕尼古拉灰心丧气，回到了自己的切片研究中。他已经花了近十年的时间，仔细地观察这些正常涂片；他推测，也许这些测试的真正价值并不在于这些正常的涂片，而是在病理状态下的涂片。如果他能够通过涂片诊断病理状态，那又将会如何呢？这些年来盯着正常的细胞或许只是一段让他有能力辨别异常细胞的序曲？

巴帕尼古拉由此进入了病理世界，他搜集了各种妇科疾病的病例切片；这些疾病包括纤维瘤、囊肿、茎块、子宫和子宫颈炎症、链状球菌、淋菌、葡萄球菌感染、输卵管妊娠、异常妊娠、良性、恶性肿瘤、脓肿和疔疮。他希望从这些脱落细胞中发现病理学特征。巴帕尼古拉发现，癌症患者更倾向于脱落不正常细胞。在几乎每一例宫颈癌检测中，当他刮取子宫颈细胞时都能发现“畸形和奇怪的形态”，有异常肿起的细胞核、褶边的膜皮，以及缩小的细胞质，与正常细胞相差甚远。他写道，“情况十分明显”，他发现了一种测试恶性细胞的新方法。

1928年，巴帕尼古拉揣着这些让其激动的结论，以“癌症的新型诊断方法”为题发表了自己的这一检测方法。但这篇报告起先是在生僻的“种属改良”优生学大会上发表的，得到的反馈只是病理学家的轻视，他们认为巴帕尼古拉的“巴氏涂片法”既不准确也不灵敏。他的同事和同行们议论：如果想要诊断宫颈癌，为什么不用子宫颈的活体组织切片检查呢？后者非常精确，即使有些麻烦，身体有些许损伤，却远远好过污秽的涂片检查。在学术会议上，专家们对他这一粗糙的替代方案不屑一顾，令巴帕尼古拉有口难辩。在1928年论文发表的最后，他谦虚地写道：“我认为这项工作还要更深入地进行。”巴帕尼古拉花了近二十年的时间，做出了两个毫无用处的发明，他几乎从科学的舞台上消失了。



1928年到1950年，巴帕尼古拉几乎像苦行僧一般大力研究涂片。他的世界简化为几项简单的事务：每天和玛丽亚乘车半小时前往办公室；周末在长岛的家里用显微镜作研究；傍晚打印标本报告；留声机播放着舒伯特的

音乐，桌上放着一杯橙汁。妇科病理学家赫伯特·特劳特（Herbert Traut）加入到他的研究工作中，和他一起解读涂片。他早年在康奈尔的同事，日本籍鱼鸟画家村山桥目（Hashime Murayama）也加入进来，用显微镜描图器，以水彩画的形式勾勒出他的涂片标本。

对巴帕尼古拉而言，在这段沉思的岁月也正像个人的显微镜描图器一般，将旧的实验主题扩展和反映到新的实验主题上。数十年来的旧想法仍旧挥之不去：如果子宫颈细胞在形态上是分阶段地逐步变化，那么癌细胞是不是也在形态上也缓慢地、按部就班地由正常转为恶性呢？他能否像奥尔巴赫（其论文即将出版）一样，也甄别出从轻微损伤到完全转变为癌症的中间过程呢？

1950年冬天的圣诞聚会上，巴帕尼古拉受到了自己实验室一位醉酒的年轻妇科医生的质问：涂片的准确用途到底何在？巴帕尼古拉未及思考，一语道出这十年来一直萦绕脑际的各种想法：巴氏涂片的真正用途不是发现癌症，而是发现癌症形成前的症状，即癌症的前兆。

他的一个学生回忆说："这是上天的启示。巴氏涂片让妇女有机会接受预防性治疗，从而极大地降低她们罹患癌症的风险。"宫颈癌通常形成于宫颈的外层，逐渐在表面形成薄的回旋，然后再深入到周围的组织当中。通过对无症状的妇女采样，巴帕尼古拉推测，尽管他的测试并不完美，但却能捕捉到这种疾病的早期形态。事实上，他大大提前了诊断时间——由无药可治的侵袭性癌症的迸发阶段提前到可治愈、可预防的恶性肿瘤阶段。



1952年，巴帕尼古拉说服国家癌症研究所，发起了癌症史上最大规模的一次使用其涂片技术的二级预防临床试验。田纳西州谢尔比郡（Shelby）800平方英里内的几乎所有15万名成年女性居民共接受了巴氏涂片检测和后期观察。涂片从杰曼敦（Germantown）马场的简易办公室，到遍布孟菲斯市的大型社区诊所汇聚而来。在工厂和办公楼也设立了临时的"巴氏诊所"。样本被采集后，送到位于田纳西州立大学的大型显微镜设备下，那里墙上挂着正常和病变涂片的示范照片。技术人员夜以继日地比对显微镜下的样本和示范照片，最多时，每天要读取近1 000个涂片。

不出所料，谢尔比小组在人群中发现了相当比例的晚期癌症患者。在最初的15万人里，有555位妇女患有侵袭性宫颈癌。但另一项发现更加证实了巴帕尼古拉的理论：令人惊讶的是， 557位妇女被检查出有侵袭前的癌症迹象甚至是癌前病变——能通过简单外科手术治疗的早期局部损伤。所有这些妇女几乎都没有任何症状，如果没有接受检测，她们永远也不会被怀疑有癌前病变。值得注意的是，这些有侵袭前病变的妇女平均年龄大约比

侵袭性癌症患者年轻20岁，这进一步证实了致癌过程的长期性。巴氏涂片法实际上将癌症的发现提前了近20年，由此基本实现了宫颈癌 “从无药可医，到可以治愈”的转变。



在离巴帕尼古拉纽约实验室几英里的地方，巴氏涂片法的核心原则被扩展到另一种截然不同的癌症上。流行病学家思考着用两种方式预防疾病。在一级预防中，可以通过阻断病因来防止疾病，例如通过戒烟防止肺癌，或接种乙型肝炎疫苗来预防肝癌。在二级预防（又称作筛检）中，可以通过对症状发生之前的早期阶段进行筛检，来预防疾病。巴氏涂片法就是对宫颈癌进行二级预防的一种方式。既然能通过显微镜在刮取的宫颈组织中发现癌前状态，那么在受癌症侵袭的其他器官上，能否有另一种“看”癌症的手段，可以觉察到早期损伤？

1913年，柏林外科医生艾伯特·萨洛蒙（Albert Salomon）就已经作过尝试。萨洛蒙是乳房切除术忠实的拥护者，他把亲自手术切除的近3 000例标本搬到一间X射线室中进行拍摄，以分辨癌症的阴影轮廓。他从X射线中发现了癌症的特征——癌化组织上微小的钙化点 ① 或者是极像小蟹类的恶性细胞，让人联想起“癌症”一词的词根来源。

接下来的步骤，应该是在手术前通过乳房成像技术对患者进行筛检。萨洛蒙称之为乳房X射线摄影技术。但是，萨洛蒙的研究却被粗暴地中止了。20世纪30年代，纳粹解除了他在大学的职务，他从集中营逃到阿姆斯特丹，从此消失，与之相伴的乳房X射线影像技术也销声匿迹，在执著于根治性外科手术的时代少人问津。因为或大或小的乳房肿块都被同样的大手术所切除，筛检小的肿瘤就显得毫无意义。

在之后的近二十年，乳房X射线摄影术一直隐藏在法国、英国、乌拉圭这些根治性外科手术不占主流的医学边缘地带。但是在20世纪60年代中期，霍尔斯特德的理论摇摇欲坠，乳房X射线摄影在休斯敦的罗伯特·伊根（Robert Egan）这样的X射线拍照师先驱们的推动下重新应用于美国X射线临床治疗。伊根像巴帕尼古拉一样，认为自己是精湛的手艺人而非科学家——他是摄影家，是运用X射线这种最具穿透力的射线来给癌症拍照。他摆弄各种胶卷、调整角度、确定位置和曝光，直到观察出图像里乳房内细如蛛网的小管为止。

然而在蜘蛛网样的阴影里能捕捉到癌症，尽早防止其扩散吗？伊根的乳房X射线摄影可以检测细到几毫米、麦粒大小的肿块。但是对妇女进行筛检、检测这些早期肿瘤并进行外科切除，真能挽救她们的生命吗？



在所有的癌症检查中，筛检是最棘手的——它出了名地难于操作，也出了名地易于出错。只要想想癌症的筛检从医院到实验室的漫长过程就不难理解了。假设发明了一项新的测试，用于检查早期无症状的某种癌症，例如测算癌细胞将某种蛋白质分泌进入血浆的水平。这项测试的第一个挑战就是一个技术性的问题——它在现实中的表现。流行病学家认为筛检有两种典型的操作误差。第一种是过度诊断：对象在癌症测试中呈阳性，但实际并未患病。这种情形被称为“假阳性”。呈假阳性的人们身负癌症的重压，感受亲朋的焦虑恐慌（渴望去“做些事情”），加速进行更多的检查乃至侵袭性治疗。

与过度诊断相对的是诊断不足：一个确实身患癌症的病人在检测中并未呈阳性（流行病学称为“假阴性”）。诊断不足的欺骗性使病人免于担忧。但这些未被筛检发现的癌症病人显现出症状，他们就会进入另一个痛苦的循环：绝望、震惊和受骗感。

问题是过度诊断和诊断不足往往顽固地交错出现，就像是跷跷板的两端。筛检通过对病人进行分类、细化检查标准而致力于避免过度诊断，这样的代价往往就是增加诊断不足的概率，因为它们错失了处于黑白之间灰色地带的病人。伊根的生动比喻将有助于我们理解这两者的权衡：蜘蛛竭尽全力织出完美的网来捕捉空中的苍蝇。如果网的密度增加，捕获苍蝇的可能性（真阳性）随之提高，但同样捕获到空中的垃圾和碎屑（假阳性）的概率也随之加大。相反，把网织得稀疏些，收获的可能性下降，但猎物中苍蝇的比例却会上升。对于癌症，过度诊断和诊断不足都会付出昂贵的代价，通常难以在中间找到精确的平衡点。我们希望每一个癌症检测都具备完美的特异性和敏感性。但是筛检技术并不尽善尽美。它因为无法跨越最初的障碍而经常性地失败：过度诊断和诊断不足的比率高得令人难以接受。

然而，假设某一项新测试突破了这一关键性瓶颈。在过度诊断和诊断不足的比率可以接受的情形下，我们对一群热忱的志愿者进行了测试。进一步假设，这种检测进入公众领域，医生们立即检查出早期、看似良性的癌前病变，和之前所见迅速成长的攻击性肿瘤大不相同。那么，这项测验可否可算作成功？

答案是否定的：仅是发现小肿瘤远远不够。癌症展现各种各样的行为。有些肿瘤天然良性，基因决定其不可能转变成完全恶性状态。有些则天生恶性，即便在病变前进行早期干预，也很难有益于病人的病情。考虑到癌症这一固有的特性，筛检必须进一步完善。它一定要有助于延长存活期。

现在假设我们设计出一项检查，能够判断筛检是否延长了存活期。我们请比邻而居的一对同卵孪生姐妹，“希望”（Hope）和“慎重”（Prudence），同时参加测试。“希望”选择进行筛检，“慎重”怀疑过度诊断和诊断不足的风险，拒绝筛检。

“希望”和“慎重”并不知道，她们在完全相同的时间患上了完全相同的癌症，准确地说是1990年。“希望”的肿瘤在1995年被筛检出来，她做了外科手术和化疗。五年之后，旧病复发，2000年，她在患癌十年后去世。相反，“慎重”在1999年，感觉到乳房内的肿块在不断长大时才发现已患癌症。她也接受了治疗，效果甚微。最后和“希望”一样，在2000年离世。

在她们共同的葬礼上，当哀悼者鱼贯走过两口同样的棺材时，“希望”和“慎重”的医生发生了争执。“希望”的医生坚持她是多活了五年，她的肿瘤在1995年被发现，而她去世于2000年。“慎重”的医生则认为“慎重”仅多活了一年，肿瘤于1999年发现，她2000年离世。然而两者都不正确：孪生姐妹在同样的时间死于同样的肿瘤。对这个被称为“前导期偏差”（lead-time bias）的矛盾问题，解决方案显而易见——用存活期作为筛检试验的最终标准是不正确的，因为早期检查将诊断的时间提前了。“希望”和“慎重”的肿瘤在生物学上的表现相同。只是“希望”的肿瘤更早被发现，但被错误地认为她活得更久、筛检也是有益的。

因此，我们的测试现在必须克服另一道障碍：它应当降低死亡率而不是存活期。判断筛检是否有益的唯一恰当的方式，是在不考虑“希望”诊断时间的情形下，看一看她是否活得更长。假若“希望”一直活到2010年（比“慎重”多活了10年），我们就能够把这归功于筛检。现在，既然两个女人的死亡时间完全一样，我们只能认为“筛检并没有产生什么益处”。

筛检的成功之路异常地漫长和狭窄。它必须在过度诊断和不足诊断之间寻找平衡，必须超越以早期检查作为目的的诱惑，同时必须渡过由偏见和选择造成的背叛的窘境。“存活期”这样简单直接的诱惑，不应该是它的终极标准。在每一个步骤，足量的随机取样都至关重要。只有当一项测试满足所有这些标准——在真正的随机设定下有助于降低死亡率，并且误诊率小到可以接受，才是成功。这种成功的可能性太低，以至于很少有检测经得起这样仔细的审视，真正为治疗癌症提供帮助。



1963年冬天，有三人着手去验证运用乳房X射线摄影筛检无症状妇女是否能减少乳腺癌患者死亡。这三个人各自退出了自己本来的研究领域，转而寻求研究乳腺癌的新方法。接受传统教育的外科医生路易斯·韦内（Louis Vent）希望发现癌症的早期形态，来避免行业内业已模式化的大面积损坏

性根治手术。统计学家山姆·夏皮罗（Sam Shapiro）致力于设计新方法进行统计试验。菲利普·斯特拉斯（Philip Strax）是纽约的一名内科医生，他加入这项检测的原因或许是三人中最悲情的：20世纪50年代中期，他陪伴妻子渡过了乳腺癌最痛苦的末期阶段。斯特拉斯希望用X射线发现侵袭前的癌变，这是他个人的圣战，他要松开夺去爱妻生命的生物钟指针。

韦内、斯特拉斯和夏皮罗三人，都是经验丰富的临床试验家：甫一开始，他们就认识到，乳房X射线检查需要随机、前瞻性的测试，并以死亡率为评判标准。就方法论而言，他们是要重现多尔和希尔在20世纪50年代著名的吸烟实验。但是，这项试验在逻辑上要怎样操作呢？多尔和希尔的幸运成功，得益于英国医疗保障的国有化。全英国的大部分医生都在国家健康中心登记注册，测试者大部分来自于此。相反，战后美国私有化潮流为乳房X射线试验提供了实践的机会。1944年夏天，纽约的立法者开启了一项新奇的计划，在纽约的雇员群体中为承保者提供健康保险。这项被称为健康保险方案（Health Insurance Plan，简称HIP）的计划，是现代的健康维护组织（Health Maintenance Organization，简称HMO）的前身。

健康保险方案填补了保险领域的一项重大空白。20世纪50年代中期，移民潮、第二次世界大战、大萧条这三股力量迫使妇女走出家庭，占据了纽约近1/3的工作岗位。这些职业女性寻求健康保险。健康保险方案令参与者们共担风险、降低成本，自然成为首选。到了60年代早期，这一方案吸引了遍布纽约的31个医疗机构的30多万参与者，其中近八万是妇女。

斯特拉斯、夏皮罗、韦内很快就意识到这个资源的重要性：这是一群目标明确的“被俘获的”妇女，她们分布在纽约城区和郊区，可以对她们进行长期筛检和跟踪。实验被故意简化：参与健保方案、年龄在40到64岁之间的妇女被分成两组；一组用X射线进行乳房筛检，另一组不做。20世纪60年代筛检的道德标准，使组别的确认简单易行。未筛检的一组，就是不做乳房X射线检查的人群，甚至不用取得她们的同意，她们只是被动地加入实验并被跟踪观察而已。

这项实验于1963年12月开始，立刻演变成一场后勤供给的噩梦。乳房X射线摄影检查非常繁琐，机器大如牛，底片小如窗，暗房里飞溅着有毒化学物。这项技术最好在专业的X射线诊房中操作，但是由于无法说服远在郊区的妇女长途跋涉去做检查，斯特拉斯和韦内只好将X射线设备移到一辆小货车里，停在曼哈顿中心，挤在冰淇淋贩售车和三明治小贩之间，为在午休期间出来的妇女检测。 ②

斯特拉斯开始了锲而不舍的招募工作。如果被拒绝，他会打电话、写信、再打电话，说服对方参与。这个移动诊所以机器般的精确度，每天对数以千计的妇女进行筛检。

“接待……5架检测器×12名妇女/小时＝60名……更衣室：16间×6名妇女/小时＝96名妇女/小时。每间更衣室有4个衣柜、16间共是64个衣柜和1平方米的更衣空间。这种流程循环结束之后，妇女们回到同一间更衣室拿取衣裙……为了加快运转，移动诊所省去了椅子和镜子等配件。”

帘起帘落，门开门关，人进人出。检测像旋转木马一样从白天转到黑夜。经过六年的时间，三人小组令人惊叹地完成了通常需要二十年才能完成的筛检。

如果乳房X射线摄影检查发现肿瘤，患者将接受当时技术下的传统治疗手段——外科手术去除所有肿块，典型的是根治性乳房切除术（或者是手术加放疗）。一旦完成筛检和治疗这一循环，斯特拉斯、韦内、夏皮罗就可以在筛检和未筛检两群人之间，观察长期的乳腺癌死亡率进程。



1971年，研究进行八年之后，斯特拉斯、韦内、夏皮罗公布了实验的初步结果。乍看之下，似乎充分证实了筛检有益。6.2万名妇女参与实验，大约一半的人进行了乳房X射线筛检。在被筛检组中有31例死亡，对照组中死亡人数则是52例。坦率地讲，拯救的生命并不多，但是筛检降低了约40%的死亡率，这是非同凡响的。斯特拉斯狂喜地写道：“放射学家已经成为妇女及其乳房的潜在拯救者。”

健康保险方案实验的积极成果，引发了乳房X射线摄影技术爆炸性的影响。一位放射学家写道：“五年的时间，乳房摄影术实现了从无人问津到备受关注的跨越。”在国家癌症研究所，对筛检的热情层层高涨。美国癌症协会的首席卫生官员亚瑟·霍利布（Arthur Holleb）很快将乳房X射线摄影技术与巴氏涂片技术相提并论。1971年霍利布宣布：“时机已经到来，就像先前应用推广巴氏涂片技术一样，美国癌症协会将发起一项规模浩大的乳房摄影筛检计划……每年全美死于乳腺癌的人数相当于过去十年在越南战场上的死亡总和，我们的人民再也不能承受这种损失。全国做出更大努力的时机已经到来，我坚定地相信：这一时机，就是此刻。”

美国癌症协会的这场大规模战役被称为“乳腺癌筛检示范项目”（Breast Cancer Detection and Demonstration Project，简称BCDDP）。值得注意的是，这不是实验而是名副其实的“示范”。这次没有治疗组和对照组。该项目预备在一年的时间里筛检25万名妇女，这个数字是斯特拉斯三年筛检数量的八倍，主要是为了表明乳房X射线摄影筛检是可以提升到国家级规模的。玛丽·拉斯克全力支持，美国的每一个抗癌组织都不惜余力。乳房X射线摄影筛检这个曾被“置之不理”的方法即将被奉为主流。



尽管乳腺癌筛检示范项目开展得有声有色，但置疑还是围绕健康保险方案而来。夏皮罗回忆，他将“受检组”和“对照组”的妇女分为两组进行随机实验，并比对死亡率。但是像20世纪60年代的通常做法一样，对照组成员并未被告知她们参与的是一项实验。她们是一个虚拟组——是从健康保险方案名单中抽取的。当一个对照组中的妇女死于乳腺癌，斯特拉斯和夏皮罗就尽职尽责地更新他们的记录本，但是，只见森林不见树木，对照组被当作抽象的整体，甚至根本不知道自己是实验中的一部分。

理论上，将虚拟群体和实际群体进行比对并没问题。但20世纪60年代中期，招录实验对象的工作开始的时候，斯特拉斯和夏皮罗就担心是否有已经诊出乳腺癌的妇女加入实验。因为，筛检对于这类妇女毫无用处。为了更正这一点，夏皮罗开始在两组中刻意地移除这些妇女。

从乳房X射线摄影筛检实验中排除出这些对象相对很容易：放射线医师只需在X射线检查前简单询问其先前病史即可。但是由于对照组是虚拟群体，不能进行实际的询问，只能进行虚拟的剔除。夏皮罗尽量公平严谨地从实验的两组中剔除相同数量的妇女。但是，他可能还是不经意地作了选择，也可能是矫枉过正：更多已患乳腺癌的病人从筛检组中淘汰了。尽管区别很小：3万实验对象中只有434位这样的病例，但在统计学上却是事关重大的。批评者指控说：“对照组中过多的死亡率只是人为挑选的结果。对照组被错误地纳入了更多的已患乳腺癌的妇女，这里面过多的死亡率只是统计数字的假象”。

乳房X射线摄影筛检的热衷者震惊了。他们承认需要公正的再评估和重新实验。但是，该在哪里进行这样的实验呢？显然不是在美国——这里已经有20万妇女加入了乳腺癌筛检示范项目（不符合再一次实验的资格），而且学术界正对此争吵不休。整个乳房X射线摄影筛检界在争论中茫然地蹒跚前进，进行过度的实验。他们不是在其他试验基础上进行有条理的再实验，而是发起了多项齐头并进、甚至相互阻碍的实验。1976年到1992年间，数量庞大的乳房X射线摄影试验在欧洲并行展开，分布在爱丁堡、苏格兰，瑞典的好几个地方：马尔默（Malm）、科帕尔贝里（Kopparberg）、东约特兰（stergtland）、斯德哥尔摩（Stockholm）和哥德堡（Gteborg）。与此同时，在加拿大，研究人员自行发起了他们的随机化乳房X射线试验，叫作“国家乳房筛检研究”（National Breast Screening Study）。正像乳腺癌历史上屡见不鲜的那样，乳房X射线摄影的实验转变成了一场军备竞赛，每一组都试图超越其他对手。



爱丁堡地区一片混乱。在这里，数百个孤立、闭塞的医疗执业点星罗密布，这原本是一个很难开展试验的地方。医生们以近乎武断的标准将众多的妇女分派到筛检组或对照组。更糟糕的是，妇女们自愿选组，完全破坏了随机性的规则。试验进行当中，妇女经常从一个组换到另一个组，从整体上混淆了任何有意义的诠释。

但是，加拿大的试验却是精准和细致的典范。1980年夏天，一项大力宣传的全国性项目启动了：以信件、广告、个人电话访谈的形式，3.9万名妇女被招录进了15个经认证的医疗中心，进行乳房X射线摄影筛检。这些妇女来到任何一个中心后，首先会接受接待人员的初步询问，填写一份调查问卷，然后再由护士或医师检查，最后，她的名字将被记入一份公开的名册。大部分医院都用蓝线条的记录本，自由流通，因此通过记录本上的行列交替实现随机分配。第一行妇女被分到筛检组，第二行的妇女就进入对照组，第三行再入筛检組，第四行进入对照组，依此类推。

请注意这些事件的顺序：通常妇女在被询问医疗史和做检查之后，才被随机分配。这个顺序不是事先设置的，也不是规定中的要求（指导手册细则已经发给每个中心）。但就是这小小的改变，使这个实验功效尽失。护士访谈过的分配已不再是随机的。乳房和淋巴结检查结果异常的妇女被过多地分到了乳房X射线摄影组（一个试验点中：有17人在筛检组；5人在对照组）。对于有乳腺癌病史的妇女也是如此。同样，基于过往病史和曾经的医保赔付申请的“高危”妇女，其分配也不成比例（8人在筛检组；1人在对照组）。

直到现在都没有查明发生这种倾斜的原因。是不是护士把高危的妇女分配到筛检组，通过乳房X射线摄影获取一个复诊意见来确认临床检查中的疑问？这样做是刻意破坏试验吗？还是，这只是无意识的同情之举，通过迫使妇女进行乳房X射线检查，来帮助她们？在候诊室里，高危妇女 是否故意跳过候诊室的顺序，以求落入分配簿中向往的位置？实验协调员、检查医师、X射线技术人员、接待人员有没有指导她们这样做？

后来，流行病学家、数据统计员、放射科医生和至少一群法律专家曾组成各种团队，仔细地审视了潦草的记录本，试图解答这些问题，找出实验在哪里出了差错。实验的一位项目主持人反驳道：“怀疑，就像是各花入各眼，写在观察者的眼睛里。”猜疑四起。记录本上的抄写错误比比皆是：姓名的改动、身份的调换、被涂改液描白的行列，名字的替换或重写。现场工作人员的证词证实了这样的观察。在一个中心，一名实验协调员有选择地把她的朋友们集中到筛检组（大概是希望这样关照她们，帮助拯救她们的生命）。在另一个中心，一位技术员报告说：妇女们被“暗示”参加某个组，随机化普遍地受到了干扰。学术期刊里充满相互谴责的声音。癌症研究者诺曼·博伊德（Norman Boyd）在一篇概要评论中轻蔑地写道：“有

一个教训已经很明显。临床试验的随机分组，应该以无法颠覆的方式确保实施。”

但是，除了这个惨烈的教训之外，其他依旧模糊。从迷雾中细碎显现出来的是比健康保险计划还要失衡的研究。斯特拉斯和夏皮罗的做法因为刻意消减筛检组中的高风险病人而授人以柄。国家乳房筛检研究犯了相反的错，即有选择地将高风险妇女归集到了筛检组，使得测验失衡。可想而知，他们的结论当然是负面的：相比于未筛检组，筛检组中反而有更多妇女死于乳腺癌。



最后，这样的争议终于在瑞典平息。2007年冬天，我访问了马尔默这个20世纪70年代晚期瑞典乳房X射线摄影实验基地。它靠近瑞典半岛的最南端，坐落在毫无特色的灰蓝色风景之间，是一个宁静的灰蓝色工业小镇。斯科讷（Skne）省广袤贫瘠的平原延伸到它的北部，厄勒（resund）海峡环绕在它的南部。70年代的经济衰退严重击垮了马尔默，这个地区的经济和人口发展在近二十年里陷入停滞，城市的迁入迁出率令人惊讶地萎缩到不足2%。马尔默这个被遗忘之地，羁縻着男男女女，构成了无法逃离的队列，实在是进行这种困难重重的实验的理想之地。

1976年，共有4.2万名妇女加入了马尔默乳房X射线摄影筛检项目。其中一半人（约2.1万名妇女）每年都在马尔默总医院外的小诊所进行一次筛检，另一半则不进行检查，从那时起，两组人就被密切地追踪观察。实验像时钟一样准确地进行着。“整个马尔默只有一家乳房诊所，这对于它的城市规模来说并不常见，”首席研究员英瓦尔·安德森（Ingvar Andersson）回忆说，“所有的妇女一年又一年都在同一家诊所进行筛检，因而研究活动高度一致，尽在掌控之下，这是最能令人信服的一次实验。”

1988年年底，马尔默实验到了第12年，它公布了结果。总体而言，筛检组中有588位妇女被检出乳腺癌，对照组中是447位，这再一次揭示了乳房X射线摄影对于早期癌症的侦测能力。但是值得注意的是，至少在第一眼看来，提早发现并没有拯救大量的生命。129名妇女死于乳腺癌，其中63位在筛检组，66位在对照组，这在统计学上并没有明显区别。

但是在这些死亡病例后面，却浮现出一种模式。当对两组人进行年龄分析时，发现55岁以上的妇女中，乳腺癌的死亡率下降了20%，她们从筛检中受益。相比之下，在更年轻的妇女群体中，乳房X射线摄影筛检没表现出明显益处。

这种在老年妇女身上益处明显、在年轻妇女中则难以察觉的模式，在追随马尔默实验的数十个实验中得以证实。2002年，也就是马尔默实验发起的26年后，一份汇集了瑞典所有实验的详尽的分析报告发表在医学杂志《柳叶刀》（Lancet）上。总计24.7万名妇女参与了实验，汇集分析（pooled analysis）证明了马尔默结果的正确性。在15年的实验进程中，乳房X射线摄影筛检，使55岁到70岁的妇女的乳腺癌死亡率总计下降了20%到30%。但对于55岁以下的妇女而言，益处几不可察。

简而言之，乳房X射线摄影术，并不是乳腺癌妇女的真正救星。就像数据学家唐纳德·贝瑞（Donald Berry）描述的那样，它的效果“对于某些妇女而言是无可争辩的，但同样其效果之有限也是无可争辩的”。贝瑞写道：“筛检就像买彩票。赢家总是少数妇女……绝大多数妇女并没有获得什么好处，但是她们要花费时间，承担着筛检的风险……50岁之后没有做乳房X射线摄影筛检的风险就像是不戴头盔骑15个小时的自行车一样。”如果全国的妇女都选择不戴头盔径直骑车15个小时，当然会比起戴着头盔有更多的死亡。但是对于一周一次不戴头盔骑车去街角杂货店的妇女而言，她的风险根本就无足挂齿。

不过至少在马尔默实验中，人们并没有轻视这种细微的差别。原来的筛检组中，很多妇女已经死于各种原因，但是，就像一位当地居民形容的，乳房X射线摄影术“已经像是这地方的一种宗教信仰了”。一个冬日的清晨，我迎风站在门诊部外，看到成群的妇女（有些大于55岁，有些很明显要年轻得多）虔诚地走来接受她们一年一度的X射线检查。我想，这个诊所仍然在以它曾经的效率和勤奋运转着，在其他城市糟糕的实验尝试后，该城严格地完成了癌症预防史上最具潜力也最为困难的实验。病人们轻轻松松地进进出出，就像是午后例行公事一样。其中很多人骑着自行车，显然不顾贝瑞的警告，她们都没有戴头盔。



为什么一个简单易学、便于纠正、经济实惠又对技法要求不高，而且可以觉察出乳房小型肿瘤阴影的X射线技术，要挣扎50年，经过了9次实验，才可以发现其益处？

部分原因是早期检查实验的复杂性，因为早期的实验总是难以琢磨、充满争议又容易出错。爱丁堡实验因为随机性的瑕疵而毫无结果；乳腺癌筛检示范项目则因非随机操作而失败。夏皮罗的实验因为过度追求客观而失败；加拿大的实验则因同情而功亏一篑。

还有一部分原因来自于过度诊断和诊断不足这一固有的难题，尽管这中间伴有一个重要的转折。乳房X射线摄影术不是检查早期乳腺癌特别好的工

具。它的假阳性和假阴性比率，使其远不能作为理想的筛检方法。但是，乳房X射线摄影术最致命的缺陷在于：这些比率并不绝对，它们取决于年龄。对于乳腺癌高发的55岁以上妇女而言，一个相对低劣的筛检工具就足以发现早期肿瘤并提供有益的帮助。对于40岁到50岁的妇女而言，乳腺癌的发生率下降到了一个程度，以至于乳房X射线检查所探明的“肿块”往往是假阳性。有一个形象的比喻：一个被设计用来使小号字易辨的放大镜，当文字是10号甚至是6号时，可以出色地工作。但是当文字小到某个特定值、某个特定字号时，正确读出与犯错的概率等同。在55岁以上的妇女中，乳腺癌发生率的“字号”足够地大，乳房X射线摄影能发挥适当的作用。但是在40岁到50岁的妇女中，乳房X射线摄影处在一个尴尬的临界点，要眯起眼睛努力看——而这已超过了它的内在灵敏度，以致无法辨识。不管我们对这组妇女做多么密集的乳房X射线测试，它依旧是一个低劣的筛检工具。

当然最后一部分原因在于我们如何想象癌症和筛检。我们是视觉动物，相信眼见为实；我们也认为，能够看到癌症早期、刚出现的形式，就是阻止它的最好时机。就像作家马尔科姆·格拉德韦尔（Malcolm Gladwell）曾经描述的，“这是一个教科书样板，抵抗癌症的战役就该照此进行。使用功能强大的照相机，摄取详尽的照片，对肿瘤进行涂片，越早越好。及早进行有力的治疗……肿瘤的威胁被可视化了。大就是坏，小就是好。”

然而即使照相机非常清晰给力，癌症还是挫败了这条简单规则。因为乳腺癌转移是致病人死亡的罪魁祸首，那么发现并移除转移前的肿瘤能够拯救妇女们的生命应该是对的。但是同样正确的是：肿瘤小并不意味着它还没有转移。即使几乎不能被乳房X射线摄影术检查到的小肿瘤，也可能携带令其大规模转移的基因组。相反，大肿瘤可能基因就是良性的——不太可能侵袭和转移。换而言之，肿瘤的大小，只是问题的一方面而已。肿瘤行为的差异不只是量变也是质变的结果。

静态图片很难捕捉到这种质的成长。发现一个“小”肿瘤，然后把它从身体里切除，并不能确保我们摆脱癌症，这是我们仍然在挣扎着不愿意相信的事实。毕竟，乳房X射线摄影或是巴氏涂片，都是对癌症初期的画像，就像所有的画像一样，它被期待着抓住这个主体的某些本质：其精神、内在、未来和行为。艺术家理查德·埃夫登（Richard Avedon）喜欢说：“所有的照片都是准确的，但没有一个是真相。”



但如果每一种癌症的“真相”都已刻画到了它的行为中，那么人们要怎样才能捕捉到这种神秘的特质呢？科学家们怎样才能做出关键性的转变——从简单地看见癌症，过渡到知道其恶化的潜能、它的弱点、它传播的方式，

以及它的未来？

20世纪80年代晚期，癌症预防的整个学科受阻于这个关键所在。这个难题欠缺的一环就是对癌变的更深层次理解，即对正常细胞转变为癌细胞的机制的解释。在肝炎的慢性炎症中，乙型病毒和幽门螺杆菌发起了癌变的进程，但是，是通过什么路径？埃姆斯测试证明了诱变性与癌变相关，但是是哪些基因的突变？又是通过怎样的机制呢？

如果我们发现了这种突变，能否用它来创造出更智慧的方法来预防癌症？例如，是否可以不再进行大规模乳房X射线摄影实验，而通过更灵巧的摄影筛检对妇女进行风险分级，（检查出使人易患乳腺癌的突变）对高风险妇女进行更高程度的监测观察？这样的策略辅以更好的技术，会不会比简单的静态图像能更准确地捕捉到癌症的特性？

癌症的治疗似乎也进入了同样的瓶颈。哈金斯和沃波尔已经证明，理解癌细胞的内在机制能够揭示其独有的弱点。但是这一发现得由下而上进行：从癌细胞到其治疗。国家癌症研究所癌症治疗部前主任布鲁斯·凯伯纳（Bruce Chabner）回忆说："这个十年结束之际，整个肿瘤学科，包括预防和治疗，似乎都撞到了知识的基本边界。我们在不了解癌细胞的情况下努力地对抗癌，这就像不懂得内燃机却要发射火箭一样。"

但也有人不同意此说。在筛检实验举步维艰，致癌物逍遥法外，对于癌症机制的理解还处于萌芽阶段的时候，急躁地部署大规模治疗性攻击的心情演变成了四处布设的易爆点。化疗药物就是毒药，人们并不需要理解癌细胞就可以对其下毒。所以，就像一代根除性外科医生曾拉下周围的百叶窗，让人不忍卒读地将这一学科推进到其可怕的极限，一代根除性化疗医师也这样做了。如果身体里每一个分生的癌细胞都被清除才能摆脱癌症，那就这样去做！——这个信条，将肿瘤学拖入了它最黑暗的时期。

---

① 这种钙化点后被放射科医生称为"盐粒"。

② 除乳房X射线外，妇女们也接受来自外科医生的附带常规乳房检查。

实体瘤自体骨髓项目 ①

我捣碎他们，如同地上的灰尘；践踏他们，四散在地，如同街上的泥土。

——《圣经·撒母耳记》二十二章四十三节

癌症治疗就像是拿着棍子打狗，赶尽狗身上的虱子。

——安娜·迪佛·史密斯（Anna Deavere Smith），

《让我静下来悲伤》（Let Me Down Easy）

2月是我最痛苦的一个月。进入2004年的第二个月份，迎接我的是一连串的死亡和旧病的死灰复燃；每一个病例都好像冬日里精准清脆的枪声让人震惊。36岁的史蒂夫·哈蒙（Steve Harmon）的胃的贲门处长了食道癌。他已经在化疗中苦苦支撑了六个月，像是陷入了希腊神话里惩罚的怪圈中。化疗带来的严重呕吐，是我从未在其他病人身上见过的，将他折磨得虚弱不堪。但他又必须不停地进食以防止体重下降。一周又一周，肿瘤不停地侵蚀着史蒂夫，他已经荒唐地开始对体重斤斤计较，要以盎司为单位来计量体重，仿佛生怕会忽然降到零而完全消失。

与此同时，越来越多的家庭成员来陪伴他：一天早上，三个孩子带着游戏和书本来看望他，看着父亲不停地打着寒战，心里难以承受；他的一个兄弟满脸狐疑地转来转去，责备地看着我们一次又一次地用药给史蒂夫来阻止呕吐；史蒂夫的妻子，勇敢地带领全家经历着整个过程，好像是一次灾难性的家庭旅行。

一天早上，史蒂夫独自坐在输液室的躺椅上，我走上前问他是否更愿意一个人在单人间进行化疗，或许目睹化疗过程对他的家人和孩子来说太过残酷？

他有点恼火地望向别处。“我知道统计数字。”他的声音绷得紧紧的，像是被勒住了喉咙一样，“如果是我自己，我连试都不会试，我这样做，全是为了孩子们。”



威廉·卡洛斯·威廉姆斯（William Carlos Williams）曾经写道：“一个人的死，是因为死亡首先占据了他的想象。”就在那个月，死亡掠夺了我病人的想象，而我的任务是将他们的想象从死亡那里重新夺回来。这个任务难

得无法形容，是一个远比派药和外科手术更玄妙和复杂的过程。用虚假的承诺夺回想象很简单，但要用微妙的真相来争取就难得多，它要求精细地测量再测量，谨慎地为患者打气。鼓吹太多的“恢复”和想象可能会膨胀为错觉，太少又可能会将希望一起掐灭。

苏珊·桑塔格的儿子戴维·里夫（David Rieff）在记录母亲疾病的悲伤回忆录中，描述了桑塔格和一名卓有成就的医生在纽约的一次会面。从子宫癌和乳腺癌中幸存下来的桑塔格，被诊断出患有骨髓异常增生，这种尚未发展为癌症的疾病，常常会导致爆发性的白血病（桑塔格的骨髓异常是由于治疗其他早先癌症而接受的高剂量化疗所致）。里夫书中所称的A医生非常悲观，直截了当地告诉桑塔格完全没有希望。不仅如此，除了等待癌症在脊髓爆发外，没有任何对策，所有的选项都向她关闭了大门。医生的话就是宣判词，最终的、不可改变的一锤定音。里夫回忆说，“像很多医生一样，他和我们说话像对孩子一样，却没有考虑到一个通晓事理的成年人在对孩子说话时应注意的措词。”

这种毫不妥协的口气和傲慢自大的死刑宣判，对桑塔格几乎就是致命一击。特别是对于一个想要以两倍于常人的热情来拥抱生活、以两倍于常人的速度来呼吸世界的女人而言，绝望意味着窒息，沉寂就是死亡。桑塔格花了几个月时间，才找到另一个态度平缓得多、更愿意和她进行心灵沟通的医生。当然，在标准的统计学意义上，A医生是正确的。变化无常且难缠的白血病终于在桑塔格的骨髓中爆发了，而且的确没有什么医疗方案。虽然桑塔格的新医生也明确地告诉了她同样的信息，但却没有熄灭她对奇迹的期盼。他接连为她实施了一系列治疗：从标准药物到试验性药剂，再到姑息性药品，巧妙地与死亡一步一步地周旋，但仍然无法阻止统计学上的宿命。

在我做研习员期间碰到的所有临床医师中，最精于此道的莫过于肺癌医生托马斯·林奇（Thomas Lynch），我常常随他出诊。林奇相貌年轻，却有一头惊人的白发；同他一起出诊，就是一种对医学微妙之处的体验。比如一天早上，66岁的妇女凯特·菲茨（Kate Fitz）做完大型肺部肿瘤手术后回医院复诊，发现检查结果是恶性的。她孤单地坐在候诊室里，等着听接下来的消息，看起来恐惧得快要崩溃了。

我正要进去，林奇抓住我的肩膀把我拖进旁边的房间。他已经看过菲茨的扫描和报告。被切除的肿瘤的各项指标，都显示出极高的复发风险。但更重要的，他看到了菲茨在候诊室里恐惧的样子。他说，现在，她需要的是另一种东西——“复活！”他一边若有所指地说着，一边跨步走进了菲茨的诊室。

我观察着他如何让人复活。林奇强调过程重于结果，他轻描淡写地道出了

那些惊人的大量信息，让人毫无察觉。林奇告诉菲茨肿瘤的情况，关于手术的好消息，问候她的家人，接着谈起他自己，谈起自己的女儿总是抱怨在学校沉闷的日子。“您有孙辈吗？”他问到，“儿子或是女儿有没有住在附近？”然后我注意到，他开始引入一些数据，手法让人叹为观止。

“您也许从别的地方知道了您的这种癌症，原位复发或是转移的可能性较高，”他说，“可能会高到50%到60%。”

她点点头，紧张起来。

“不过即使发生了，我们也有办法来照顾它。”

我注意到他说的是“即使发生”，而不是“如果它发生”。虽然那些数字说明了统计意义上的事实，但是他的话却有巧妙的差别。他说的是“我们也有办法”而不是“我们消灭它” 。照顾而不是治愈。谈话持续了约一个小时。在他手里，这些信息是某种活动着的、熔化了的东西，随时准备着冷冻成型，既透明又可以商量；一边轻轻地推动，一边塑造它，就像玻璃师把玩手中的玻璃一样。

一个为自己身患III期乳腺癌而焦虑的妇女，需要夺回一些想象才能接受可能延长生命的化疗。一位患有致命的抗药性白血病的76岁老人，正尝试着另一轮激进的试验性化疗，他需要一点想象力来接受无药可治的事实。艺术千秋，人生朝露（Ars longa， vita brevis）。希波克拉底告诉我们，医术绵长，“生命短暂，时机易逝；冒险试验，判断有瑕。”



对癌症治疗法而言，20世纪80年代中晚期是特别残酷的年份，希望与失望相混杂，复原力与绝望相胶着。就像是医生作家亚伯拉罕·韦尔盖塞（Abraham Verghese）所写，“如果说这是西方医学界一个不切实际、空前自信的时代，濒临在自负的边缘，还是太轻描淡写了……治疗结果不好，是因为患者年纪太大，体质虚弱，或者是病人就医太迟。总之，从来不是因为医学无能。”

“似乎没有什么是医学不能做的……外科医生，如汤姆·斯塔泽（Tom Starzl）……正在进行12到14个小时的‘集群手术’，肝、胰脏、十二指肠、空肠被整体从捐赠者体内取出，移植到原本满是癌细胞、如今被清空以备接受这些器官的病人的腹内。”

“斯塔泽是那个时代医学的偶像，在前艾滋病时期，每隔一晚就有一次被急诊叫到阵地前沿。”然而被挖空和移植了“器官花束”的病人并没有活下

来：他们从手术中幸存下来，但仍死于癌症。

与外科攻击癌症的“掏空病人身体，再进行移植”所对等的化疗方式，被称为同种骨髓移植（Autologous Bone Marrow Transplant，简称ABMT）。它曾在20世纪80年代中期引起了美国和国际的关注。ABMT的核心基于一个大胆的推测。20世纪60年代，自从高剂量、多药物的方式成功治愈急性白血病和霍奇金病以来，化疗医师一直疑惑：化疗清除对像乳腺癌或肺癌类的实体瘤无济于事，是不是因为药物总效力还不够强？有人揣测，如果用高剂量的细胞毒素药物，把人的身体逼到死亡的边缘，会怎么样？置之死地而后生能祛除癌症吗？如果服用两倍，甚至四倍剂量的药物，会是什么结果？

药物剂量的限制取决于药物对正常细胞的毒性。几乎所有化疗药物的剂量，都主要是受制于同一个器官：骨髓。如法伯发现的那样，骨髓是一个轰鸣忙碌的细胞工厂，对大部分药物都非常敏感，一旦癌症病人接受药物治疗，就会丧失正常的造血细胞。一段时间以来，是骨髓对细胞毒素药物的敏感性决定了化疗药物剂量的标准。骨髓决定了毒性的边界，这是不可逾越的障碍，限制了毁灭性化疗的能力，有些肿瘤学家称它为“红色天花板”。

但是到了20世纪60年代晚期，那个天花板似乎有所松动。在西雅图，法伯早期的弟子唐纳尔·托马斯（E.Donnall Thomas）证明骨髓可以像肾脏或肝脏一样，从病人的身体里提取出来，再移植回去；可以移回到同一个病人体内（称作自体移植），也可以移给其他病人（称作同种异体移植）。

同种异体移植（将外来骨髓移植给病人）带来的变化难以预测，它狡猾、易变，经常致命。但是对某些癌症，尤其是白血病，却有潜在的治愈力。例如，可以用高剂量化疗清除充满白细胞的骨髓，再以别人新鲜纯净的骨髓替换。新骨髓一旦移植，受体就冒着外来骨髓攻击骨髓中残留的白血病细胞和自身的风险，这种可致命的并发症被称作移植物抗宿主疾病（graft-versus-host disease， GVHD）。但是在有些病人身上，对癌症攻击的三连胜（清除式的化疗、骨髓移植、外来细胞对肿瘤的攻击）可以形成一套强力有效的治疗武器。这个过程有极高的风险。在托马斯于西雅图进行的最初试验里，100位病人中只有12位活了下来。但是到了80年代早期，医生们已经选用这种方式治疗顽固性白血病、复合骨髓瘤和骨髓发育不良综合征这些天生就抵制化疗的疾病。成功虽然有限，但毕竟有人痊愈了。

自体骨髓移植就像异体骨髓移植的双胞胎，病人自己的骨髓经采取、冷藏、再移植回自己体内，不需要捐赠者。这一作法的主要目的不在于（使用外来骨髓）替换患病骨髓，而是最大化化疗剂量。病人自己的骨髓含有

造血细胞，被取出和冷藏。然后，对体内施用剧烈的大剂量药物来杀死癌细胞。冷冻的骨髓被融化后再移植回体内。因为冷冻的骨髓细胞避免了化疗的摧残，所以至少在理论上，移植可以让医生最大剂量地使用化疗药剂。

对于大剂量化学疗法的拥护者而言，同种骨髓移植突破了最终的也是最关键的障碍。现在，已经有可能给予5倍甚至是10倍于通常剂量的鸡尾酒药物和药物组合，这曾一度被认为有致命的毒性。这一策略最初和最热忱的拥护者是谨慎而冷静的汤姆·弗雷，他从休斯敦移居波士顿，担任法伯研究所的所长。20世纪80年代早期，弗雷已经确信——在骨髓移植的支持下，大剂量组合施药是治疗癌症的唯一可行办法。

为了检验这一理论，弗雷希望发起化疗史上最雄心勃勃的一次试验。他喜欢响亮的简称，因此将这个试验命名为“实体瘤自体骨髓项目”，简称为STAMP。这个名字体现了癌症医学的狂暴和愤怒：如果需要暴力的话，那么就召唤暴力！STAMP将用这剧烈剂量的细胞毒素药物，一路践踏癌症。1982年夏天，弗雷告诉他的同事：“我们能够治愈乳腺癌了。”他一反常态，早早地散播了他的乐观情绪，虽然当时还没有一位病人进入到试验中。



弗雷私下认为，VAMP之所以成功，不仅是因为药物在这种特殊化疗间的协同作用，也是因为国家癌症研究所里独一无二的优势协同：1955年到1960年间，青年才俊头脑中的鸡尾酒疗法与甘冒风险的病人们在贝塞斯达汇聚。20年后在波士顿，弗雷坚持不懈地创造这样有效的氛围，弃旧纳新，注入新鲜血液。肿瘤学家罗伯特·梅耶（Robert Mayer）回忆：“这是一个充满激烈竞争的地方，无论对初级的还是资深的研究员来说都是高压锅。”试验操作是学术发展的前提，研究所以运动员般坚定的决心，推出一拨又一拨的试验。法伯研究所里弥漫着看不见的战争。癌症是终极敌人，这里是它的严酷考验，是史诗一般的战场。只为癌症这一个原因，实验室和门诊室交织在各楼层之间，有意营造一种为了共同的目标，环环相扣、紧密相连的氛围。复杂的图表挂在实验室的黑板上，锯齿形箭头和下划线描绘出癌细胞的生命线。走过研究所狭窄的走廊仿佛置身于一个大型的地下作战室，科技的非凡得到了充分展现，空气中的每一个分子都蓄势待发，背水一战。

1982年，弗雷聘用了纽约的年轻医生威廉·皮特斯（William Peters）担任研究员。皮特斯是一位学术上的全能明星。他毕业于宾夕法尼亚州立大学，在拿到生物化学、物理化学和哲学三个专业的学位后，以不可阻挡之势进入哥伦比亚大学内外科学院，获得了医学博士和哲学博士学位。他为

人和蔼、坚定，满腔热忱又雄心勃勃，被认为是法伯实验室里年轻研究员中的佼佼者。皮特斯和弗雷两人马上就变得形影不离、情同父子。皮特斯本能地被弗雷的名望、创造力和不拘泥传统的方式所吸引；弗雷则喜欢皮特斯的活力和热情。两人互把对方当作是自己早年或未来的化身。



每逢星期四下午，法伯研究所里的研究员和教职人员都会相聚在16楼的会议室。这个房间被象征性地设置在大楼最顶层，透过它的大窗户可以俯瞰波士顿那长青的沼泽公园，装饰着木框的墙壁金光闪闪，映衬出一个悬在半空中、浸在光线里的精致首饰盒。会议提供餐点。把门关上，屏蔽掉楼下实验室和诊室里日常不绝于耳的嘈杂声，这是奉献给学术思考的时间。就是在这样的下午例会中，弗雷开始向同事和初级研究员介绍自体骨髓移植支持下的大剂量化疗方案。1983年秋天，他邀请对他早期工作曾产生深刻影响、说话轻声细语的“鼠医”霍华德·斯凯伯演讲。斯凯伯正逐渐地提高老鼠试验品中细胞毒素的剂量，热情洋溢地讲着大剂量方式下治愈的可能性。在他之后，科学家弗兰克·沙贝尔（Frank Schabel）也很快被请来演讲，他已经证明了在组合方式下，对骨髓有致命性效果的大剂量对于老鼠肿瘤有协同作用。沙贝尔的演讲很有激励性，皮特斯描述，这是一次“影响深远的事件”。弗雷回忆，演讲结束后，大家都兴奋不已，热烈讨论；年轻并且充满渴望的研究员簇拥着沙贝尔，痴迷于他的观点；其中，最年轻最热切的，就是比尔·皮特斯。

然而弗雷越是相信大剂量化疗，他周围的人就越发不安。其中一个就是乔治·卡尼洛斯，他从一开始就持谨慎态度。卡尼洛斯又高又瘦，有点驼背，声音低沉而威严。他在研究所里地位仅次于弗雷，自60年代中期国家癌症研究所刚刚起步时起，他就是其成员。然而，与弗雷不同的是，卡尼洛斯从大剂量化疗的鼓吹者转变成了反对者，部分原因在于他最先注意到这一疗法具有长期毁灭性的副作用：随着剂量增加，一些化疗药物严重地损害了骨髓，一段时间后，这种方式将会引发骨髓异常增生的癌变前综合征，并发展成白血病。化疗结束后，骨髓残余物中所爆发的白血病携带有极其古怪异常的变异体，可以抵抗任何药物，仿佛浴火之后成为不朽。

因为卡尼洛斯和弗雷各执一词，研究所痛苦地分裂为两个阵营。但皮特斯和弗雷的热情依旧难以阻挡。1982年末，在弗雷的指导下，皮特斯拟定了STAMP计划的详尽章程。几周之后，法伯研究所的审查委员会批准了STAMP，这给皮特斯和弗雷的试验开了绿灯。皮特斯回忆说，“我们蓄势待发，这激励了我们。你得相信你准备做的将改变历史。”



第一个随着STAMP“改变历史”的病人是马萨诸塞州的乳腺癌患者，一位30岁的卡车司机。她身体强壮，面若冰霜，带着被卡车站点和高速公路文化磨砺出的坚强，她已经一次又一次地经受了标准化疗和加强化疗。她的肿瘤是红肿易碎的圆盘状组织，将近6厘米宽，清楚地挂在她的胸腔上。所有的传统治疗失败后，研究所对她已视而不见。她的情况太严重了，所有其他的实验项目都已注销了她的名字。因此没有人反对她与皮特斯签署协议。

骨髓移植开始了，当然，是通过采集自体骨髓。在第一次采集的早上，皮特斯走到白血病诊室，收集了满手的骨髓针头。他把他的第一个病人推到贝丝·伊丝瑞尔（Beth Israel）医院旁边的手术室（法伯研究所没有手术室），开始抽取骨髓，将钢制针头不断地推进她的臀部抽取细胞，臀部留下红色的瘀伤。每抽一次，就有一些淡红色的沉淀物被吸到针筒中。

灾难突然降临。当皮特斯取出一个样本时，针头断了，一段钢针头深埋在病人臀部里。有几分钟，手术室里一片混乱。护士们慌乱地打电话到其他楼层请求外科医生支援。一个小时后，皮特斯借助一对整形外科手术钳，从臀部取出了针头。

事发那天晚上，那一刻的强大冲击仍令皮特斯惊魂不定。这真是千钧一发。皮特斯说：“强化化疗的终极试验差点就因一根旧针头毁于一旦。”对皮特斯和弗雷而言，这就是对陈旧过时的现状再明白不过的比喻了——针对癌症的战役，由一群不愿意加大化疗量的胆怯的医生用迟钝又过时的武器操作着。

最初的喧嚣过去几周后，皮特斯的生活有了合理稳定的规律。早上，他避开卡尼洛斯和小声议论的怀疑者，绕道去看望12层最远角落的病人，那里有几间试验病房。晚上，他待在家里，以《杰作剧院》（Masterpiece Theatre）为背景音乐，一边动手磨着针头，一边为试验磨砺着头脑。随着试验提速，可见性越来越强。皮特斯的最初几个病人是无药可救的病例，长肿瘤的妇女们身体对所有药物都强烈排斥，所以她们欣然加入试验做最后一搏，这是她们能获得最后一点希望的唯一途径。试验在病人和他们的朋友圈口口相传，癌症病人开始找到皮特斯和弗雷，希望在一开始就尝试大剂量治疗，而不是在所有的传统疗法失败后才试验这种方法。取而代之的是，先下手为强。1983年夏末，一个没有被治疗过的患转移性乳腺癌的妇女加入了STAMP，像皮特斯回忆的一样，研究所迅速地予以关注。“突然之间，所有东西都摆脱了束缚，开始分裂。”

一名36岁的妇女，曾经高雅迷人，热切豁达，但是长年累月地卷在与病魔抗争的旋涡里，现在像一根拉紧的弹簧。她目睹了自己的母亲死于侵袭性乳腺癌，因为传统疗法对这种病无计可施，因此她本能地认为自己的病也

会具有同样的恶性和抗性。她渴望活下来，希望一开始就接受最激烈的治疗，不需要那些注定会失败的试验。当皮特斯提出STAMP的治疗方案时，她毫不犹豫地抓住了这个机会。她的临床过程受到研究所有史以来最密切地观注。皮特斯很幸运地顺利完成了化疗和移植。大剂量化疗的第七天，弗雷和皮特斯冲到地下室去看治疗后的首张X射线片，发现别人早已捷足先登。一大群好奇的医生像电影评委一样聚在房间里，盯着X射线片。在明亮的荧光灯下能看出明显的反应：布在肺部的转移性沉积物收缩明显，甚至旁边肿起的淋巴结也明显消退。皮特斯回忆到，那是“你能想象到的最美的缓解图像”。随着时间的推移，越来越多的病人接受了皮特斯的治疗和移植，都获得了最美的缓解。到1984年夏天，移植的数据已经足以显现出某种模式。STAMP方案的医疗难点正如所料的那样恐怖：几近致命的感染、严重贫血、肺炎以及心脏出血。但是在X射线、血液检查、CT扫描的乌云下，皮特斯和弗雷还是看到了一线曙光。他们相信STAMP带来的好转比传统化疗的效果更持久。为了证明这一点，皮特斯需要一次随机取样的试验。1985年，在弗雷的鼓励下，他离开了波士顿前往北卡罗来纳州，在杜克大学成立了STAMP项目。他想离开法伯的“高压锅”，到一个安静稳定的学术机构，平静地进行实验。



正当威廉·皮特斯梦想着在安静平稳的环境中进行大剂量化疗实验时，医学界正被一场突如其来且看似毫不相关的事件搅得天翻地覆。1981年3月，《柳叶刀》杂志刊登了一个医生团队的报告，指出纽约的一些男性中出现了八例高度异常的考波希肉瘤癌症（Kaposi’s sarcoma）。这并非首次出现。考波希肉瘤得名于一位19世纪的匈牙利皮肤科医生，被认为是一种缓慢生长的紫色慢性肿瘤，随着光阴爬上意大利老年人的皮肤，虽然偶尔会变严重，但通常被当作痣或是痈。然而，《柳叶刀》上的病例并非这种疾病可以识别的形式，而是猛烈且具有侵略性的变种，造成流血、转移，遍布全身的蓝黑色斑疹。这八个人都是同性恋。第八个病例引起了医生们特别的警觉和兴趣：这个男人在头部和背部都有病变，同时患有一种罕见的被称为“PCP”的机体组织的卡氏肺囊虫性肺炎（Pneumocytiscarinii）。这个令人费解的疾病在这群年轻人中的爆发已经够古怪了，而这两者的汇合显示出更深层和更严重的异常——这不是单一的疾病，而是一种综合征。远离纽约的亚特兰大市疾病控制中心（Centers for Disease Control，CDC）也注意到了PCP的突然爆发。疾病控制中心是国家医疗的雷达监视屏，是追踪突发疾病、辨别其模式、控制其传播的机构。肺囊虫属肺炎只在免疫系统相当薄弱的人身上发生，大部分受害者是白细胞已被化疗大量杀死的癌症病人。（德维塔曾经在以四种药物化疗的霍奇金病患者身上见过。）但是这却没法解释PCP的新病例：这些年轻健康的男性，免疫系统忽然就濒临崩溃，患上了PCP。那一年夏末，滨海城市热浪席卷，疾控中

心开始感觉到空气中弥漫的流行病的味道。1981年6月到8月间，各种怪病围绕着同一个特点疯狂而至：全美各地出现了更多年轻男性罹患PCP、卡波西氏肉瘤、隐球菌脑膜炎和罕见的淋巴瘤。这些人都是同性恋男性，而且免疫系统大规模地全线崩溃。《柳叶刀》上发表的一封信中将这种疾病称为“同性恋危险综合征”（gay compromise syndrome）。还有称之为“同性恋相关的免疫缺陷症”（GRID，gay-related immune deficiency）或更残酷地称之为“同性恋癌”。1982年7月，在致病原因不明的情况下，这种疾病有了它的现代名称：获得性免疫功能丧失综合征（Acquired Immune Deficiency Syndrome），或简称为艾滋病（AIDS）。艾滋病和癌症的发展从一开始就注定会在很多层面相互叠加。这一次，又是桑塔格在其纽约寓所里做了令人感动的描述，她迅速地意识到两种疾病间的相似特征（从成排的窗户望下去，她可以观察到艾滋时疫在切尔西街袭卷而过）。作为对她早期《疾病的隐喻》的回应，桑塔格在她犀利的文章中主张：艾滋病，将像癌症一样，变成不只是一种生物学上的疾病，更是一种巨大的、社会和政治范畴的疾病，一种充满惩罚意味的疾病。像癌症患者一样，艾滋病患者也被这些隐喻麻痹和束缚——像索尔仁尼琴的《癌症楼》中的景象一样，病人被剥得净光，然后被迫穿上属于他们病种的可怕号服。伴随癌症而来的耻辱、罪恶、隐秘、羞耻，全部再植到艾滋病上，而且被十倍地放大为性罪恶、性隐秘、性羞耻。如果癌症像桑塔格所主张的是细菌变质、生物突变的失控表现，那么艾滋病就是细菌污染、社会的突变失控：挣脱了传统社会规范的男人，乘着飞机从一个海岸转移到另一个海岸，体内携带着疾病和灾难。艾滋病人作为个体的存在消失了，迅速变成想象的原型：一名年轻的男同性恋，从公共澡堂里冲出来，因放荡而被玷污和伤害，现在无名地躺在纽约或旧金山的病房里。

桑塔格关心的是癌症和艾滋两者在隐喻上的相似之处，但是在那些病房里，医疗战斗和抗癌战斗也同样的相似。在早些时候，接诊和治疗艾滋病人的都是肿瘤医生。免疫缺陷的一个“标志”疾病就是考波希肉瘤，一种惰性癌症的突发性变种，没有征兆地出现在年轻男性的身体上。在这种流行病的中心旧金山，诞生了第一个接诊艾滋病人的诊室，它原本是一个肉瘤诊室，由皮肤科医师马库斯·科南特（Marcus Conant）和肿瘤医师保罗·沃尔勃特宁（Paul Volberding）创立于1981年9月，按周接诊。沃尔勃特宁将两种疾病纵横交错的命运拟人化。在旧金山加利福尼亚大学接受肿瘤医师的训练时，他花了很多时间在实验室里研究老鼠逆转录酶病毒，但败兴而归，他继而从实验室转向旧金山总医院的临床肿瘤科。对沃尔勃特宁和很多他早期的病人而言，艾滋病就是癌症。为了治疗他的肉瘤患者，沃尔勃特宁从国家癌症研究所借阅了许多的化疗方案 ② 。不单纯是化疗方案，更重要的是某种不可言喻的东西——一种氛围。旧金山总医院里，沿着斑驳陆离的墙面和在电线上打晃的灯泡，走到铺着油毡地面的长廊尽头，就是沃尔勃特宁及其团队创建的世界上第一座艾滋病房，“ 5A病

房”。这是刻意模仿他做研究员时的癌症病房。他回忆说，“我们在这里做的，正像肿瘤病房一样，不过就是关注的不同，这里是艾滋病……但它确实是在模仿肿瘤病房。这里复杂的医学疾病掺杂着许多社会心理因素，大量运用复杂的药物，需要经验丰富的看护者和社会心理工作者的支持。”看护者中有很多是男同性恋，他们到5A病房来照顾朋友（或者随着疫病的爆发，自己也成为病人）。在这里，医生们重新配置药方，殚精竭虑地对抗这个神秘莫测、正折磨着一个他们知之甚少的社会群体的恶性疾病。高烧犹如幽灵一般诡异，时刻肆虐着病人，医院打破常规，改造出一种与传统病房判若两然的新病房生活。院方废除了固定的探视时间，允许甚至鼓励亲朋好友及伴侣来陪床过夜，伴随病人度过如幻觉般燃烧的夜晚。每个周日的下午，旧金山的踢踏舞演员都会披着羽毛围巾为病人们带来精美的早午餐和掺了大麻的巧克力饼。恐怕连法伯都不可能预想到这些特别的创意，这是独属于一个充满悲伤的团体对“全面照料”的阐释。政治上，抗艾活动家也从抗癌说客那里借鉴了措辞和策略，并以自己的紧迫性和潜能加以渲染。1982年1月，在艾滋病例激增的情况下，一个六人群体在纽约创建了“男同性恋健康危机组织”（Gay Men’s Health Crisis，GMHC）。这一志愿者机构，通过宣传、游说、运动和抗议致力于抗艾斗争。早期志愿者们到舞厅、酒吧、澡堂外，募集捐款和分发海报。在位于切尔西破败的赤褐色砂石建筑内的办公室里，GMHC运筹帷幄，出色地将艾滋病知识传播给社会大众。他们是抗艾的“拉斯克派”，尽管他们未身着灰色套装，没有佩戴珍珠首饰。

艾滋流行病学在科学上意义深远的突破，是在巴黎巴斯德研究所的实验室展开的。1983年1月，卢克·蒙塔尼耶（Luc Montagnier）团队，从一个患有考波希肉瘤的男同性恋的淋巴结活组织检查中，和一个死于免疫系统缺陷的扎伊尔妇女身体里，发现了病毒的迹象。蒙塔尼耶迅速推断，这是一种RNA病毒，可以将其基因传播到DNA中，并存入人类基因组——形成一种逆转录酶病毒。他将这一病毒称为免疫系统缺陷相关病毒（immuno-deficiency associated viruses，IDAV），认为它很可能就是艾滋病的病因。

在国家癌症研究所，罗伯特·盖罗（Robert Gallo）领导下的小组也在钻研这个病毒，尽管他们使用了不同的命名。1984年春天，双方的努力戏剧性地汇合了。盖罗也在艾滋病人身上发现了逆转录酶病毒，即蒙塔尼耶的“IDAV”。几个月后，这种病毒的属性在旧金山的另一个小组那儿也得到了确认。1984年4月23日，健康和人类服务处秘书玛格丽特·海克勒（Margaret Heckler）现身于新闻发布会，发表了对流行病学未来的大胆宣言，宣称已经找到了罪魁祸首，治疗方法近在咫尺。她说：“资金、医疗人员、研究的箭……已经击中靶心，我们期待在未来两年有疫苗能用于测试……今天的发现代表着科学战胜了可怕的疾病。”

但抗艾活动家们面对着吞噬他们群体的疾病，已经急不可耐。1987年春天，一组志愿者从GMHC中分裂出来，形成了一个新的组织，叫作“艾滋解放力量联盟”（AIDS Coalition to Unleash Power， ACT UP）。在文笔辛辣、极具感召力的作家拉里·克莱默（Larry Kramer）的领导下，它承诺将以医学史上史无前例的激进行动，改变艾滋治疗的现状。克莱默责怪有多股力量协助和煽动艾滋病（他称之为“忽视导致的种族灭绝”），但是其中最主要的是来自联邦食品药物管理局（FDA）的忽视。克莱默在《时代》杂志中写到，“我们中很多人生活在对艾滋病的恐惧中，不能够理解为什么在巨大的死亡浪潮面前，FDA一直如此顽固不化。”

联邦食品药物管理局的顽固不化表现在评估和批准救命的抗艾滋病药物的过程。克莱默将这一过程概括为致命的懒散、致命的缓慢和致命的糊涂。克莱默抱怨这种缓慢、瞻前顾后的“学术”机制，对于药品的测试是危及生命而不是拯救生命。用安慰剂作控制组的随机化试验，在冷静的医学象牙塔中屡试不爽，但是，患上了致命疾病的病人现在就需要药物。解放力量联盟高唱着 “我们要吃药，我们要吃药” ，需要更快速的临床试验的新模式！在纽约，克莱默对着他的听众讲道：“联邦食品药物管理局是浑蛋，国家癌症研究所是浑蛋……参加游行的男男女女们想让这些人把持运作的体系运转起来，但却一无所获。”在一篇报刊评论中，他说：“人们创造双盲试验方法的时候，并没有考虑到致命疾病的情况……艾滋病患者已经一无所有，他们更愿意作实验豚鼠。”

即使克莱默自己也觉得这样的演讲不同寻常；毕竟，霍尔斯特德的灵魂还没有安息。不过，当艾滋解放力量联盟成员们在纽约和华盛顿的街道上游行，愤怒地目空一切，焚烧FDA官员的人像时，他们的论点却在媒体和公众中引起了强力的反弹，而且很自然地对其他政治化的疾病产生了连带反应。如果艾滋病人要求直接的药物治疗，那么其他患绝症的病人是否也能提出类似请求？艾滋病人希望直接服药，那么癌症患者就该没有药吗？

在北卡罗来纳州达勒姆（Durham），这个1987年艾滋病还未曾踏足的城市，示威人群的叫喊和愤怒就像是遥远的晴天霹雳。威廉·皮特斯埋头于杜克大学的大剂量化疗实验室里，完全没有预料到这次风暴将南下直冲他而来。



针对乳腺癌大剂量化疗的STAMP计划，正一天天地壮大。1984年冬天，32名妇女完成了记录STAMP能否被安全执行的I期临床“安全性”试验。数据看来潜力无穷：尽管毒性明显，仍然有些病人能从这种方法下存活下来。（I期临床实验并不用于评估功效。）同年12月，在德克萨斯州的圣安东尼奥（San Antonio）召开的第五届乳腺癌专题报告会上，也有很多

人对它的效力相当乐观。统计学家唐纳德·贝瑞回忆，“癌症研究群体非常兴奋，有些人已经信服了。”皮特斯在会议上发挥了他一贯的魅力，像个孩子似的兴高采烈，但又小心翼翼，极其自信。他称这次会议是个“小小的胜利”。

圣安东尼奥会议之后，早期试验加速推进。在积极反响的鼓舞下，皮特斯不仅仅将STAMP用于转移性乳腺癌，也用于高风险的局部晚期癌症病人（病人有10个以上受癌化感染的淋巴结）的辅助治疗上。追随着皮特斯的最初观察，国内其他几个团队也积极地进行了这种结合骨髓移植的大剂量化疗。两年后，初期试验顺利完成，接下来必须开展随机、双盲的III期临床试验。癌症与白血病B组（Cancer and Leukemia Group B，CALGB）是临床试验的结算中心，皮特斯开始接近他们并寻求支持，以发起多通道的决定性随机临床试验。

在一个冬日的午后，皮特斯从杜克飞到波士顿，向CALGB详细介绍了STAMP以争取他们的同意。不出所料，会议室里爆发了激烈的争论。一些临床医师仍旧坚持STAMP和细胞毒素化疗如出一辙，是新瓶装旧酒；另有的人则认为，对抗癌症的化学战就要置之于死地而后生。会议一个小时接一个小时地拖延，双方各执己见。最终，CALGB同意资助这项试验。离开麻省总医院六楼会议室的时候，皮特斯仍感困惑，但轻松了许多。当大厅的旋转门在他身后关上时，他只觉得仿佛刚从一场令人生厌的酒吧争吵中突围出来。

---

① 原文为STAMP，即Solid Tumor Autologous MarrowProgram的简称。Stamp在英文中还有践踏、捣烂的意思。作者此处是双关语。——编者注

② 治疗艾滋病病毒的鸡尾酒疗法是从肿瘤学借用而来，尽管抗艾滋病病毒的药物在几年后才出现。

地图和降落伞

俄狄甫斯（Oedipus）：赎罪的仪式是怎么样的？应该怎么做？

克利翁（Creon）：放逐，或是以血偿血。

——索福克勒斯（Sophocles）《俄狄甫斯王》（Oedipus the King）

威廉·皮特斯一直尝试利用严格的随机试验来说服自己大剂量化疗是有效的。但是其他人早已经信服了。许多肿瘤学家早已断定，这个方法明显有效，没有必要再进行其他实验了。如果骨髓这一最深处的蓄病池都能被高剂量的药物烧光，那么癌症又如何能够抵抗呢？

20世纪80年代晚期，为乳腺癌患者提供骨髓移植的医院，以及日益增加的私立诊所在美、英、法等国纷纷出现，候诊单上的妇女多达数百人。其中最杰出和成功的大剂量移植专家是沃纳·贝兹沃达（Werner Bezwoda）；他是南非约翰内斯堡金山大学（Witwatersrand University）的肿瘤学家，每个月都招收数十名妇女加入他的试验。移植是一项大工程，意味着完善的医疗、高昂的费用、大规模的基础设施和巨大的风险。在某些大型学术中心（如波士顿的贝丝·伊丝瑞尔医院）整层的楼房被重新布置为移植病房，每周都有几十例手术。移植医生各显其能，用充满创意的话语淡化手术风险。私立诊所也跃跃欲试争着给妇女做移植手术，他们将这一过程称为“迷你移植”或是“轻移植”，甚至是“免下车移植”。正像是一位肿瘤学家说的，移植医生“变成了医院里的神”。

当病人们向保险机构提出偿付每人5万到40万不等的手术费时，这种纷乱的局势愈发不可收拾。1991年的夏天，加利福尼亚州蒂梅丘拉（Temecula）一所公立学校的老师，妮莲·福克斯（Nelene Fox）被诊出晚期乳腺癌。38岁的她是三个孩子的母亲。在穷尽了所有传统疗法后，她的乳腺癌又复发了，医生向她建议自体骨髓移植这个最后的办法。福克斯毫不犹豫地接受了。但是当她向她的保险公司健康网申请时却遭到了拒绝，理由是手术仍在研究阶段，因此并未列入健康维护组织的临床标准治疗方案之中。

如果在其他年代，或者是其他的疾病，福克斯的境遇也许不会吸引公众注意。但是，在艾滋病运动之后，医患关系的某些基本因素已经发生了变化。直到80年代晚期，试验药物或治疗步骤一直被认为是试验，因而不能够施用于大众。但是，抗艾活动家们改变了这种观念。他们坚称，处于研究当中的药剂已经不再是仅限于学术温室中培养的花朵，而应当是在科学

温暖的前厅等待医师完成临床实验的公共资源，最终证明所用的药物或疗法都是有效的。

简而言之，病人已经迫不及待。他们想要的不是试验，而是药物和治愈。在纽约和华盛顿街道上游行的解放力量联盟看清了FDA繁文缛节的官僚作风——严格，但却慢得令人发疯，它唯一的目的就是推迟应用关键性药物。健康网公司拒绝支付妮莲·福克斯的移植费用，引发了一系列公众反应。愤怒而绝望的福克斯，决定通过写上千封求助信为自己筹集资金。1992年4月中旬，为福克斯筹集移植费用的行动全面展开，地点就选在蒂梅丘拉这个有高尔夫球场和古董商店坐落的宁静小村。从垒球赛、馅饼销售、柠檬汁摊、洗车店到当地的一家沙拉吧，善款滚滚而来；一个酸奶店也捐出了一部分利润。6月19日，福克斯的一队支持者在健康网公司的总部外发起游行，高呼“移植，移植”和福克斯的名字。几天后，福克斯的哥哥，律师马克·希普勒（Mark Hiepler）具状起诉了健康网公司，要求健康维护组织支付他妹妹的移植费用。他写道：“当她健康的时候，你们说可以承担这项费用，现在她病了，那么就请支付吧。”

1992年夏末，在健康网公司再一次援引了“缺乏临床证据”作为理由拒绝支付后，福克斯决定依靠自己来推进治疗。那时候，她已经从将近250位朋友、邻居、亲戚、同事和陌生人那里募集了22万美元——足够支付自己的移植费用了。

1992年8月，妮莲·福克斯开始接受大剂量的化疗和骨髓移植来治疗她的转移性乳腺癌，希望能得以延续生命。



洛杉矶诺里斯中心（Norris Center）闪闪发亮的崭新病房，是福克斯进行移植手术的地方。在这里，沃纳·贝兹沃达应用大剂量化疗所取得的非凡成功轰动一时。在他手中，这种疗法的一切就像是完美的魔法。贝兹沃达身材健壮、为人热情，未曾婚娶，他能够像奥兹巫师一样，既充满魅力又让人心怀疑虑。他自封为自体移植的巫师，在约翰内斯堡的金山大学掌管着他日益扩大的医疗帝国，病人从欧洲、亚洲和非洲纷至沓来。他的名声随着患者的数量不断增加。90年代中期，他不时从南非飞到世界各地出席会议，大谈他的高剂量化疗经验。1992年，贝兹沃达大胆地宣布，“剂量限制的障碍”已经被“克服了”。此言一出，立即使他的诊室和他本人名声大噪。

在贝兹沃达一系列的研讨会上，许多肿瘤学家、科学家和病人蜂拥而至，众人都折服于他的结论。贝兹沃达演讲缓慢而冷静，声音低沉、面无表情，偶尔很个性地侧瞟一眼屏幕，以苏联晚间新闻播报的方式向整个临床

肿瘤学界宣布着最令人兴奋的消息。这种沉闷的方式似乎是故意装出来的，因为贝兹沃达也知道自己的结论令人震惊。1992年5月，闪光灯在圣地亚哥举办的肿瘤学会的海报上闪烁，临床医生围在他身边，提问和祝贺滚滚而来。在约翰内斯堡，90%接受了大剂量化疗的妇女都呈现显著的反应——这是美国最杰出的学术中心也达不到的。看起来，贝兹沃达将带领肿瘤学走出与癌症相持数十年的困境。然而，妮莲·福克斯却没有如此幸运。她从痛苦的高剂量化疗和各种并发症中活了下来，但是在移植后不到一年，乳腺癌就在她身体的各个部位爆炸性地复发了，包括肺部、肝部、淋巴结，和最重要的大脑。4月22日，距离贝兹沃达的海报出现在圣地亚哥的11个月后，福克斯在蒂梅丘拉林荫暗巷的家中去世，年仅40岁。留下了丈夫和三个孩子——年仅11岁、9岁和4岁的女儿，以及对于健康网公司的起诉。此时，这场起诉已经进入加利福尼亚州的司法程序。



同贝兹沃达的非凡成果相比，福克斯的痛苦挣扎和最终死亡，似乎更令人痛彻心扉。希普勒相信，加速他妹妹死亡的不是癌症而是被拖延的移植，他扩大了对健康网公司的控告，并积极地推动法庭审判。希普勒案的关键在于对“处于研究当中”的解释。希普勒称，高剂量化疗根本不能被认为是“处于研究当中”的方法，因为全美几乎每一家大型医疗中心都提供这项治疗，有些是试验性的，有些已经不是。仅1993年一年，医学杂志上就有1 177篇文章是关于这个主题的。有些医院，整间的病房都致力于这种医疗方法。希普勒坚决主张，健康维护组织给这一疗法贴上“试验性”的标签，只是为了通过拒绝支付、节省资金。“如果你是感冒或流感，他们当然会照顾你。但如果你得了乳腺癌，会发生什么呢？这时‘研究’出现了，‘试验’也出来了。”

1993年12月28日的早上，马克·希普勒在法庭上用了将近两个小时，来描述妹妹生不如死的最后一年。法庭包厢里和长椅上坐的都是福克斯的朋友、支持者和病友，许多人因愤怒和同情而落泪。陪审团用了不到两个小时来考虑，傍晚裁定给予福克斯的家人获得8 900万美元的赔偿。这是加利福尼亚州诉讼史上第二高的数额，也是美国医疗诉讼中最高的赔偿额之一。

8 900万美元更多是象征性的（这个案子最终庭外和解，赔偿金额虽然没有公开，但少于这个数字），但这一象征意义也是健康维护组织能够接纳的。1993年，患者支持团体鼓励妇女们在全国效仿。可以想象，大部分保险公司变得温和起来。在马萨诸塞州，47岁的护士夏洛特·特纳（Charlotte Turner）被诊断出转移性乳腺癌，她积极为自己的移植进行游说，胳膊下夹着一捆捆的医学文章，坐着轮椅从一个议员的办公室到另一个。1993年末，在特纳的努力下，马萨诸塞州立法机构终于通过了被称

为“夏洛特法案”的法律，要求保险机构必须支付州内有资格移植的病人的费用。到20世纪90年代中期，已经有7个州要求健康维护组织为骨髓移植付费，还有7个州正在完善类似的法案。1988～2002年之间，全美共有86例案件起诉健康维护组织拒付移植费，其中47例为病人胜诉。

很多观察家看出了这种变化的真正惊人之处——通过立法支持的化学疗法和骨髓移植。表面上看，这使许多病人及其拥护者迎来了解放。但是，医学期刊却对此展开了严厉批评。一篇文章尖锐地指出，它是“复杂、昂贵并且有潜在危险的一项技术”。连串的并发症让人不寒而栗：感染、出血、动脉和肝脏的血栓、心脏衰竭、肺部、皮肤、肾脏和肌腱的损伤，通常带来永久性的不育。病人一连数周被关在医院里，最痛苦的是，大约5%到10%的妇女由于副作用，将有可能产生第二种癌症或癌前病变——无法救治的癌症。

但是，当癌症的自体移植成为主流，对于治疗方案的科学评价却远远落后。确实，试验陷入了以往反常的困境。所有人，包括病人、医生、健康维护组织、拥护团体等，原则上都希望试验。但是没有人希望自己身先士卒。越多的健康保险计划对骨髓移植敞开大门，就有越多的妇女临阵脱逃，她们害怕像抛硬币一样，被分到非治疗的对照小组。

1991年到1999年间，全世界大概有4万名乳腺癌妇女进行了骨髓移植，其成本大约是20亿到40亿美元（按较高额度估算，这是国家癌症研究所年度预算的两倍）。同时，进入临床试验的病人，包括皮特斯所在的杜克大学的试验，逐渐减退，几近为零。这种割裂的现象令人心酸。即便医院里挤满了接受大剂量化疗的妇女，病房里躺满了接受移植的病人，但用来检测疗效的创新性方法却被抛在一边，好像它只是个陪衬。就像罗伯特·梅耶所说：“移植，移植，到处都是移植，但没有一个病人参与实验。”



1999年5月，贝兹沃达得意洋洋地返回亚特兰大的癌症年会。他自信地走上讲台，先假装对念错他名字的发音恼怒，然后打开了他的开场幻灯片，开始论述实验数据，他单调的嗓音弥漫在人海之中，听众席鸦雀无声。这名机智的巫师又神奇地施展了魔力。在金山大学医院，那些患有高风险乳腺癌的年轻妇女，在接受了骨髓移植治疗后，逐渐显示出了惊人的成果。在八年半的时间里，接受化疗或移植的病人有近60%存活下来，而对照组中的比率仅有20%。贝兹沃达疗法的存活率已经稳定了七年，没有更多的死亡，这意味着活下来的病人不只是存活，很可能已经痊愈。从事移植手术治疗的与会人群掌声雷动。

但是，贝兹沃达的成果看起来有点奇怪，尽管金山大学的结果毫无争议地

引人注目，然而，那天下午阐述的其他三项试验，包括皮特斯的在内，要么模棱两可，要么消极负面。令人尴尬的是，在杜克大学的试验因为参与率太低甚至都没有完成。当对移植治疗的存活益处进行快速评价时，它的负面影响就越发明显：随机编入移植组的300多名病人中，31名妇女死于各种感染、血栓、器官衰竭和白血病等并发症。从费城传来的消息更为严峻。研究人员面色凝重地告诉听众：大剂量化疗并没有带来一点好处，没有带来哪怕“一点最基本的改善”。在瑞典的一个复杂而混乱的试验中，病人被分成组后再被拆分成更小的组，试验无情地走向失败，看不出有明显的存活益处。

那么该怎样解释这些大相径庭的结论？美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology，ASCO）主席曾召集一个讨论会，试图把这些相互矛盾的数据捋出头绪，但即使是专家也束手无策。一位讨论者坦率且困惑地说：“在这里，我的任务是评估刚刚呈上来的数据，来确保这个领域的公信力，并且继续维持同演讲者和讨论者的友谊。”

然而连这样的目标也是奢望。不论台上台下，演讲者和讨论者就小问题喋喋不休地争吵不休，对实验互相指责。不但没有解决问题，也没有保持友谊。国家乳腺癌组织联盟（National Alliance of Breast Cancer Organizations）主席，著名乳腺肿瘤学家拉里·诺顿（Larry Norton）告诉《纽约时报》的一名记者说：“支持移植的人会继续移植，不支持的人将继续反对。”那次会议一片混乱。筋疲力尽的听众缓缓地从亚特兰大庞大的观众席中退出，天已经黑了，闷热潮湿的空气更平添了几分烦躁。



贝兹沃达匆忙离开亚特兰大，留下一团困惑和喧嚣。他低估了自己数据的影响力，现在它们是整个癌症治疗唯一的支撑点，更被认为是这个40亿美元产业的唯一发力点。肿瘤学家为澄清疑惑来到亚特兰大，却怀着愤怒和困惑铩羽而归。

1999年12月，这一疗法的益处还待确定，但成千上万的妇女吵着要求治疗。因此一组美国研究人员致信金山大学的贝兹沃达，询问能否亲自到约翰内斯堡来考察他的数据。贝兹沃达的移植是唯一成功的案例。也许他们可以从中学到重要的经验并带回美国。

贝兹沃达欣然同意。访问的第一天，研究人员请求参阅他研究当中154位病人的档案和临床日志，贝兹沃达却只给了他们58份，而且奇怪的是，这些都来自治疗组。当小组要求出示对照组的档案时，贝兹沃达声称那些档案已经“丢了”。

研究小组大惑不解，于是深入探究，情况开始变得令人不安。贝兹沃达所提供的档案粗制滥造：随意潦草的单页记录上有大量添加删改的痕迹，综合着6到8个月以来所做的治疗。在记录中几乎看不到进入试验的资格标准。贝兹沃达声称他移植了同等数量的黑人和白人患者，然而几乎所有的记录都属于曾在约翰内斯堡希尔布朗医院（Hillbrow Hospital）接受过治疗的贫穷的黑人文盲妇女，当研究小组要求提供患者签署的针对某个据知有致命后果的治疗同意书时，仍然一无所获。医院的审查委员会应该保存这些协议的备份资料。看似根本没有人同意这种治疗，或是被告知关于这项试验的最基本的知识。很多被算作是“存活”下来的病人，早已带着晚期真菌感染的乳腺癌被赶到了临终关怀机构，在根本没有后续医疗跟进措施的情况下等待死亡。一位在治疗组中的妇女从未接受过任何药物治疗。而另一个病人档案追溯到源头竟然是一个男病人——根本不是乳腺癌患者。

整个事件就是欺诈、捏造，一场骗局。2000年2月底，随着真相的揭露，沃纳·贝兹沃达在研究小组日益加紧的调查压力下写信给金山大学的同事，在简短的信件中他承认窜改了部分研究数据（后来，他声称更改档案是为了使美国研究人员更易“接受”这一试验）。他写道：“我承认自己严重违背了科学的诚实和正直。”然后，他辞去了大学的职位，不再接受采访，将所有问题移交给他的律师。他在约翰内斯堡的电话号码也被注销。2008年，我想采访他时，他已无迹可寻。



沃纳·贝兹沃达的骤然倒台给大剂量化疗的雄心重重一击。1999年夏天，医学界设计了最后一项针对乳腺癌已经扩散到多个淋巴结的妇女的试验，以检测STAMP能否提高她们的存活率。四年之后，答案浮出水面：没有明确的益处。大剂量治疗组500名病人中，9人死于移植相关的并发症，另有9名，由治疗引发了高度侵略性、抗化疗的急性骨髓白血病——这比当初她们患的癌症还严重得多（尽管治疗乳腺癌和很多实体瘤彻底失败，ABMT后来还是治愈了一些淋巴瘤——这突显了癌症的异质性）。

罗伯特·梅耶说道：“在20世纪90年代晚期前，幻想就结束了……最后的试验只不过是用钉子封死了棺材。近十年来，我们就一直已怀疑会是这种结局。”

1995年，玛吉·凯瑟克·詹克斯（Maggie Keswick Jencks）见证了移植时代的结束。詹克斯是一个居住在苏格兰的园林艺术家，她创作了许多充满幻想的孤寂花园——用棍棒、湖泊、石头和泥土构成未来派的旋涡抵御混乱无序的自然力量。1988年被诊出乳腺癌后，她先后进行了乳房肿瘤切除术和乳房切除术。术后几个月，她认为自己痊愈了。但是五年之后，就在她52岁生日前，癌症转移到肝脏、骨骼和脊柱。在爱丁堡的西方总医院

（Western General Hospital），她接受了大剂量化疗和自体移植。詹克斯并不知道STAMP试验最终会失败。她满怀期待地写道："比尔·皮特斯医生……通过移植，已经治疗过数百病人，他的病人治疗后的平均存活期是18个月。那就像是一辈子了。"但是詹克斯没有等到那一辈子：1994年，就在她移植之后还不到18个月，癌症再度复发，她于1995年7月离世。

詹克斯在一篇题为《从前线发来的观察》（A View from the Front Line）文章中这样描述自己的抗癌经历：就像在大型喷气式飞机的旅途中被叫醒，戴着降落伞被抛到一个没有地图的陌生地带："你在那里，未来的病人，静静地和其他的乘客一起向着遥远的目标前进。突然间（为什么是我？），一个大洞在你的脚边裂开，冒出一个穿着白色袍子的人。他帮你装上降落伞，然后——没时间可考虑——你跳出去。坠落。你撞到地面……但敌人在哪儿？敌人是什么？他们要干什么？……没有路。没有指南针。没有地图。未经训练。有什么是你应该知道却不知道的吗？白色的袍子很远，很远，正把其他人扣进降落伞里。他们偶尔挥挥手，但是即便你问他们，他们也不知道答案。他们在高高之上的飞机里，摆弄着降落伞，而不是在找地图。"这一幅景像捕捉到了这个时代的凄凉和绝望。肿瘤学家们执迷于激进疗法，设计出越来越新的降落伞，但却缺乏系统的地图指引病人和医生走出泥沼。抗癌战争已经失败，陷入迷茫。



夏天是承上启下的季节，但是坦白地说，没有人指望着约翰·贝勒能够拿出承接性的成果。贝勒隐居在芝加哥大学，自从1986年5月他的第一篇文章《对抗癌症的进展？》深深地划伤了国家癌症研究所的脸面之后，他一直在办公室里潜心研究。但是这篇文章发表11年后，人们期望贝勒这位美国癌症的"首席提示者"重出江湖再发表一篇更新报告。1997年5月，距离他的第一篇文章发表整整11年后，贝勒对癌症进程的评估连载于《新英格兰医学杂志》，合著者是流行病学家希瑟·戈尔尼克（Heather Gornik）。

文章重磅出击，首当其冲的是标题——《癌症，并未被打败》。贝勒开宗明义地写道："1986年，我们中有人开始报道1950年到1982年以来美国癌症发生的趋势；很清楚40余年的癌症研究主要集中于治疗，但并未扭转长期缓慢增加的死亡率。这里，我们将这篇报告的信息更新到1994年。我们的评估始于1970年，一方面是要与先前文章的重叠对接，另一方面是因为1971年《国家癌症法案》的通过标志着国家对于癌症研究的规模和精力都有意义重大的提升。"

贝勒的分析与其早期的方法并无不同。像以前一样，贝勒和戈尔尼克从对美国人口进行"年龄校正"着手，在1970年到1994年间，每年分布相同数量的各年龄段的人。各个年龄段的癌症死亡率也被同比例地校正，有效地

创造出一个冻结的静态人口，因而癌症死亡率就可以在各年之间进行直接对比。

从这个分析中浮现出来的模式让人清醒。在1970年到1994年间，如果说有什么变化的话，那就是癌症死亡率轻微地增长了6个百分点，每10万人中癌症死亡人数从189例增加到了201例。不可否认，在最后十年里死亡率相对稳定，但即便如此，这也不能算是胜利。贝勒总结道：癌症，仍然立于“不败之地”。用图表显示国家的抗癌进程就是一条平坦的直线，抗癌斗争还陷于困境。

但是，这条癌症死亡率的直线真的没有任何意义吗？物理学告诉我们，要把静态平衡和动态平衡区别开。正反两种因素作用的结果可以是完全静止不动的，直到释放了相反的力量。如果癌症死亡率的平稳直线，是代表着两股平衡力量互相拉扯下的动态平衡，又将会如何？

当贝勒和戈尔尼克深入探究自己的数据时，他们发现果然有些力量以微妙的准确度相互抗衡。只要把1970年到1994年间的癌症死亡率分为两个年龄组，两股平衡的力量立即跃然纸上：55岁以上的男女，癌症死亡率上升；55岁以下的则下降了同样的百分点（这个问题的部分原因将在下面详细阐述）。

当根据癌症类型对癌症死亡率进行重新评估时，类似的动态平衡也显而易见。有些癌症的死亡率下降了，有些保持平稳，有些则上升，正负相抵几乎相等。例如，结肠癌的死亡率下降了近30%，子宫颈癌则下降了20%。两种癌症都能通过筛检测试被发现（结肠癌有结肠镜检查，子宫颈癌有巴氏涂片检查），至少死亡率的部分下降应该归功于早期检查。

20世纪70年代以来，各种儿童癌症的死亡率也下降了。近十年来，整个趋势呈持续下降；霍奇金病和睾丸癌的死亡率也一样。尽管这些癌症的净数值仍然只占所有癌症死亡率的一小部分，但是医学从根本上改变了这些疾病的面貌。

抵消这些正面力量的负面典型是肺癌。在所有癌症中，肺癌依旧是最大的杀手，癌症死亡中的近1/4是由肺癌引起的。1970年到1994年，肺癌的总体死亡数一直在上升。但死亡的分布有了明显地转变。20世纪80年代中期，男性死亡率到达高峰后开始下滑。相较之下，肺癌的死亡率在女性中大幅上升，尤其对年长的女性而言依然处在上升之中。1970年到1994年间，55岁以上妇女的肺癌死亡率上升了400%，高于乳腺癌和结肠癌上升的比率之和。这个指数般的激增，不只抹去了肺癌存活率的成绩，还抹去了其他各种癌症存活率的成绩。

肺癌死亡率模式的改变部分地解释了癌症死亡率总体上的年龄偏向问题。罹患肺癌的概率在55岁以上的人群中是最高的，55岁以下则相对较低，这是20世纪50年代以来吸烟行为改变的结果。年轻人癌症死亡率的下降被老年人癌症死亡率的上升完全抵消。

平心而论，《癌症，并未被打败》有点文不对题。癌症在全美陷入了所谓的僵局，其实那不过是疯狂的死亡博弈进行中的产物。贝勒想证明抗癌战争已经进入了最终的停滞。然而，他记录的却是一场针对不断演进的目标发动的动态的、行进中的战役。

所以，即便是贝勒——尤其是贝勒，这场战争中最严厉、最有创见的批评家，也不能否认这场战争凶猛残酷的创造力。在一次公开的电视节目上，他不情愿地承认了这一点：

采访者：为什么您认为它们正在下降或是处于稳定当中？

贝　勒：我们认为也许它们已经下降了一个百分点。我愿意再等一段时间，来确信这个趋势，但是即使还没有下降，也即将到来……

采访者：贝勒医生？

贝　勒：我想我们能接受杯子是半满的。



没有任何一个预防或治疗癌症的单独策略可以立竿见影。但是不可否认，这“半杯水”是各种力量惊人地巧妙部署下取得的成果。20世纪60年代和70年代虚无的承诺、80年代苦苦的挣扎，都被90年代脚踏实地的现实主义所代替，这种新现实也带来了它自己的希望。国家癌症研究所主席理查德·克劳斯纳（Richard Klausner）尖锐地批评贝勒和戈尔尼克评估报告中呈现的失败主义，他指出：“癌症事实上是一类疾病。把它当作会屈服于某一种治疗法的单一疾病是不合逻辑的，就好像认为神经精神病是一种疾病、只对一种治疗有反应一样荒谬。我们不太可能很快地见到治疗癌症的‘神奇子弹’。同样也不太可能马上看到达到预防和早期发现打倒所有癌症的‘神奇子弹’……我们正在进步。尽管我们还有很长的路要走，但是批评死亡率的有利趋势反映了策略低劣和不分急缓乃是肤浅之见。”一个肿瘤学的纪元即将结束。这个领域开始远离这一段躁动的青春期，远离对普遍性解决方案和激进疗法的狂喜，转向努力掌握癌症的基本问题。是怎样的潜在原理引发了某种癌症的根本表现？在所有癌症中有什么是共通的？是什么让乳腺癌不同于肺癌或前列腺癌？这些共同的或有差异的通路，能否创造出一幅新的路线图治愈或预防癌症？抗癌斗争的探索由此转向内部，回归基

本的生物学、基本的机理。要回答这些问题，我们也必须向内追寻。终于我们回到癌细胞本身。

|第五部分|

在我们找到病因之前，谈论治疗方法或者考虑补救措施是徒劳的……没有首先找出病因，那样的治疗方法肯定是有缺陷的、不完全的，而且是毫无目的的。

——罗伯特·伯顿（Robert Burton）1893年，

《忧郁症剖析论》（The Anatomy of Melancholy）

你无法通过做实验找到癌症的成因。这不是一个容易的问题，也不是科学家能够做到的事情。

——癌症研究员赫尔曼（I.Hermann），1978年

这些事件发生的“原因”会是什么呢？

——裴顿·劳斯（Peyton Rous）1966年，

《论癌症的神秘起源》

单一的病因

2005年春天，是我们这群内科肿瘤研习员的一个转折点。我们即将各奔前程，其中三个人将继续留在诊室，致力于临床试验和日常照顾病人。另外四人去实验室研究癌症，每个星期只会在诊室照看为数不多的病人。

在这两条路之间做选择全凭直觉。我们中有些人觉得自己天生就是临床医生；有些人则认为自己注定是科学家。我的倾向从做实习生第一天起就没有改变过。虽然对临床医学发自内心地感动，但是我是一只实验室的老鼠，是兴趣在基础癌症生物学的夜游动物。我仔细考虑了要在实验室研究的癌症类型，发现自己被白血病牢牢地吸引住了。我可以选择实验室，但是我的研究课题却受到一位病人的支配——卡拉，她的疾病在我生命中留下了印记。

尽管如此，在我即将结束泡在医院全职工作的那段时间，还有很多悸动的时刻提醒我临床医学如何使我惊喜，让我痴迷。一天夜晚，医院周围已经陷入一片安静，只能听到分送晚餐餐具的金属碰撞声，室外空气凝重，大雨将至。在研习员的房间里，我们七个密友正在编写要传给下一批研习员的病人名单。突然，劳伦开始大声地念她在这两年研究中照顾过的逝者名字。她灵机一动，停了一下，在每一个名字后面加了一句话作为追忆。

这是一个即兴的追思仪式，在房间里激起了某种情绪。我也加入其中，开始大声喊出已经去世的病人名并添上一两句话作为悼念。

肯尼斯·阿马尔（Kenneth Armor），62岁，罹患胃癌的内科医生。在他最后的日子里，所有的心愿只是和妻子去度个假，有时间陪陪他的猫。

奥斯卡·费舍尔（Oscar Fisher），38岁，患小细胞肺癌。天生认知能力缺陷，是母亲最爱的孩子。他去世的时候，母亲把念珠绕在他的指间。

当晚我对着名单独坐，回忆那些名字和面孔，直到很晚。如何纪念一个病人？这些人已经成为我的朋友、我的交谈对象、我的老师——就像是另一个家庭。我站在桌旁，好似参加一场葬礼，双耳因为激动而滚烫，双眼充满了泪水。我环视周遭空荡荡的桌子，意识到过去的这两年，是如此迅速地重塑了我们七个人。艾瑞克曾经自以为是、雄心勃勃、机灵过人，如今谦逊有礼、内敛深沉；曾在第一个月开心乐观的埃德温，现在则公然地讨论辞职、情绪悲伤；有机化学家里克开始痴迷于临床医学，迟疑是否要回到实验室；劳伦谨慎而成熟，用玩笑的方式评说肿瘤学让她准确的评论更显活泼。与癌症的遭遇让我们变得圆润，我们就像河里的石头一样被冲去

了棱角，磨光、磨亮。



几天后，我在输液室里遇到了卡拉。她正在和护士们像老朋友一样闲谈。从远处看几乎认不出是她。她第一次到医院时脸色惨白，现在添了几分红润，手臂反复化疗留下的淤青也消失了。她的孩子们恢复了正常生活，丈夫回到了工作岗位，母亲在佛罗里达的家里，卡拉的生活已经接近正常了。她告诉我，女儿偶尔会在噩梦中哭醒。我问这是不是因为她一年来饱受病痛折磨造成的阴影，她果断地摇摇头说："不。她只是害怕藏在黑暗中的怪兽。"

她从确诊到现在已经一年多了，仍在服用伯切诺和法伯的药（6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤）阻止残留的癌细胞生长。每当回忆起病情最严重的时候，她都会厌恶得颤抖。但是她的体内正趋于正常，逐渐痊愈。她体内的怪兽就像那些旧的淤青正在渐渐消失。

她的血细胞计数从实验室拿回来的时候，显示完全正常，病情继续缓解。这个消息让我既惊讶又兴奋，但我告诉她时还是尽量不动声色地保持谨慎。卡拉像所有的病人一样，对过分的热情持有很重的疑心：认为过度地宣扬小小的胜利可能是为病人作好接受最坏消息的心理准备。但是这次没有怀疑的理由。我告诉她，她的血球计数看起来非常好，今天不需要再做更多的测试了。她知道，对于白血病患者来说，没有消息就是最好的消息。



那天晚上，我写完记录后，回到了实验室。这里就像一个活跃忙碌的蜂巢。博士后和研究生在显微镜和离心机间穿梭，偶尔辨识出几句医疗词汇或短语，不过实验室方言和医院方言没有多少相似之处，就像去邻国旅行，碰到的人有相似的举止，却说着不同的语言：

"白血病细胞的聚合酶链反应中应该会有这条带。"

"你在什么条件下用的这块胶体？"

"4%的琼脂糖。"

"RNA是在这个离心步骤中分解的么？"

我从恒温箱里拿出一板细胞。培养板上有384个微槽，每一个都小得容不下两粒米。我在每一个槽里放置了200个人类白血病细胞，然后从大量未

经测试的化学品中取出特殊的一种加入微槽。作为平行实验，我设置了一片“孪生”培养板作对照——含有200个正常的人类造血干细胞，每个槽里加入了同样的化学物质。

自动显微相机每天会对两片培养板里的每一个槽进行几次拍摄，电脑程序会计算白血病细胞和正常干细胞的数目。这个实验的目的就是要寻找一种化学物质，可以杀死白血病细胞而不伤害正常的干细胞——针对抗白血病的特异性靶向治疗。

我从一个槽里提取了几微升含有白血病细胞的液体，放在显微镜下观察。细胞看起来发胀而且形态异常，细胞核胀大、细胞质边缘很薄，这表明细胞的本质已经开始进行分裂，而且持续以病态、偏执的方式进行分裂。实验室里的这些白血病细胞来自国家癌症研究所，他们培养和研究这些细胞已经接近30年。这些细胞仍然在以可憎的增殖能力生长着，足以证明这种疾病骇人的力量。

从技术上看这些细胞是永生的。这些细胞的源头，那些女性已经死亡30年了。



早在1858年，魏尔啸就意识到这种增殖的力量。通过在显微镜下观察恶性肿瘤样本，他认识到癌症就是细胞恶性增殖，即细胞受到扰乱后的病态性生长。但是，即使魏尔啸发现并描述了核心异常现象，他仍不能蠡测它的诱因。魏尔啸提出，机体受到损害后出现发红肿胀并激活免疫系统的发炎反应，能引起细胞增殖，导致生成恶性肿瘤细胞这种副产物。他近乎是对的：慢性炎症郁积几十年的确会引发癌变（比如慢性肝炎病毒感染在肝脏中会引发肝癌）。但他没有掌握本质原因。炎症反应是使细胞为了对付外来伤害（例如一种细菌或伤口）而分裂。在癌症中，细胞的自发增殖是由内部信号驱使产生的分裂。魏尔啸把癌症的原因归结于细胞周围被扰乱的生理环境，却没有研究出存在于癌细胞自身真正的干扰力。

距离魏尔啸在柏林的实验室以南200英里处，在布拉格工作的生物学家华尔瑟·弗莱明（Walther Flemming）试图找出引起细胞畸形分裂的原因，不过他的研究对象是火蜥蜴卵而不是人类细胞。要理解细胞分裂必须明确细胞的内部结构。因此在1879年，弗莱明运用苯胺对正在分裂的火蜥蜴细胞进行了染色（苯胺是保罗·埃尔利希曾使用过的一种通用化学染剂）。染色结果表明，一条蓝色丝状物质位于细胞核深处，在细胞分裂前浓缩变亮，成为一片天蓝色的阴影。弗莱明将这种蓝色的物质称为染色体。他明白每一个物种的细胞都有不同数量的染色体（人类有46条，火蜥蜴有14条）。染色体在细胞分裂过程中被复制并平均分配到两个子细胞中，这就

使染色体数目在一代代的分裂中保持恒定。但是，弗莱明没有探究出这些细胞中神秘的蓝色染色体更进一步的功能。

如果弗莱明把他的研究镜头从火蜥蜴卵移到魏尔啸的人体细胞样品的话，他可能会在理解癌细胞的根源性异常方面获得重要的理论飞跃。后来是曾任魏尔啸助手的大卫·保罗·冯·汉瑟曼（David Paul von Hansemann）结合他们两人的研究轨迹前行，获得了理论上的突破。冯·汉瑟曼在显微镜下观察用苯胺染色的癌细胞时，发现弗莱明的染色体在癌细胞中染色异常。这些细胞的染色体是分裂、磨损且支离破碎的，它们破碎后又重新组合成为三体一组和四体一组。

冯·汉瑟曼的观察带来了一个意义深远的推论。大多数科学家依旧在癌细胞中寻找寄生物（很多病理学家对贝内特关于自发性化脓的理论念念不忘）。而冯·汉瑟曼提出：真正的畸变发生在癌细胞内部的这些染色体上，也就是在癌细胞本身。

但这究竟是原因还是结果？是癌症改变了染色体，还是染色体的改变促成了癌变？冯·汉瑟曼已经注意到染色体改变与癌症之间存在某种关联。他现在要做的就是通过一个实验用因果关系把它们连接起来。

这个缺失的实验环节在西奥多·鲍维里（Theodor Boveri）的实验室中浮现出来。 鲍维里也曾担任过魏尔啸的助手。像弗莱明致力于研究火蜥蜴细胞一样，鲍维里选择研究简单生物体的简单细胞——那些他在那不勒斯附近被风吹过的沙滩上收集到的海胆卵。像大多数动物王国的卵一样，海胆卵是严格的一雌一雄单配的，一旦单个精子进入卵细胞，卵细胞就会立即形成一个屏障阻挡其他精子的进入。受精完成后，受精卵分裂成两个，然后变成四个，每次分离时，进行染色体复制，并把它们平均地分配到两个子细胞中去。为了破解这种自然的染色体分离，鲍维里设计了一个极不平常的实验阻止海胆的卵子只与一个精子结合。他用化学物质剥去卵子外层的膜，以此强行促使两个精子受精。

鲍维里发现，这种多重受精促成了染色体的混乱。两个精子授精一个卵子，导致每个染色体变为三个，这个数目不可能被平均地分开。海胆受精卵不能在子细胞中恰当地分配染色体数目，于是陷入了疯狂的内部混乱。有非常少的细胞得到正确的36条海胆染色体组合而正常生长，那些染色体组合错误的细胞不能生长或者停止发育，然后出现混乱直至死亡。鲍维里得出结论，染色体肯定带有使细胞正常发育和生长的至关重要的信息。

这个结论使鲍维里产生了一个关于癌细胞异常的主要原因的猜想，大胆但略显牵强。由于癌细胞有明显的染色体畸变，鲍维里提出，这些染色体异常可能是引起癌症病态生长的原因。

鲍维里发现自己又绕回到盖伦的说法，所有的癌症都是由一种共同的异常联系起来的这个长久以来的观念，鲍维里称为“癌的单一病因”。他写道，癌症并非“不同疾病的非自然集合”。相反，所有癌症的背后，都隐藏着一个共同的特征，那就是来自于畸形染色体的共有的异常，因此是内生在癌细胞里面的。鲍维里不能确切地说出内部异常的更深层本质，但是癌的“单一病因”就在于这种混乱之中，不是黑胆汁的混乱，而是蓝色染色体的失序。

1914年，鲍维里在一本名为《关于恶性肿瘤的起源》（Concerning the Origin of Malignant Tumors）的精美的科学小册子上，发表了他论述癌症染色体的理论。他通过事实、幻想和富于启发的猜测把海胆和恶性肿瘤结合在一起。但是他的理论遇到了一个出乎意料的问题，一个无法解释的矛盾。1910年，也就是在鲍维里公布他的理论前四年，就职于洛克菲勒学院的裴顿·劳斯已经证明了鸡的癌症可以由病毒引起，之后这种病毒就被命名为“劳斯肉瘤病毒”（Rous sarcoma virus），或者“RSV”。

核心的问题在于：劳斯的病毒和鲍维里的染色体作为两种病因是互相矛盾的。对于细胞来说，病毒就是病原体，是外源体，是外来的侵入物。而染色体则是内部实体，是埋在细胞深处的内源结构。这两个对立事物不可能是同一种疾病的“统一诱因”。内部结构（染色体）和外部致病原（病毒），怎么能同时造成癌症呢？

在两种理论都缺乏坚实证据的时候，病毒引起癌症的说法似乎更吸引人，更令人信服。1898年，病毒最初作为极小的能引发植物疾病的传染性微生物被分离出来，之后越来越被公认是引起各种动物和人类疾病的诱因。1909年，也就是劳斯分离出致癌病毒的前一年，卡尔·兰德斯坦纳（Karl Landsteiner）表明有种病毒是脊髓灰质炎的诱因。到20世纪20年代早期，实验室分离和培养出引起牛痘和人疱疹感染的病毒更进一步巩固了病毒和人及动物疾病关联的说法。

不可否认的是，对诱因的信念和对治愈的希望是混在一起的。如果病原体是外源的、有传染性的，就更可能找到癌症的治愈方法。詹纳（Jenner）已经证明接种牛痘疫苗可以预防致命的天花，而劳斯关于引发癌症的病毒的发现（虽然是在鸡上）也马上激起了关于肿瘤疫苗的想法。相反地，鲍维里关于癌症是由隐藏在丝状染色体上的神秘问题引发的理论，既缺乏足够的实验证据，又没有可供探索的治愈前景。



20世纪初，人们对癌细胞机理性的理解仍然悬在病毒和染色体之间，摇摆不定。生物学界对正常细胞的了解却有了天翻地覆的转变。这场革命的种

子是由一位近视的隐居修士在修道院里播下的。格里哥·孟德尔（Gregor Mendel）任职于奥地利布尔诺一所孤立的修道院，以种植豌豆为业余爱好。19世纪60年代早期，他独自工作时，注意到他的纯种豆子有一些特征会代代相传，比如豌豆花的颜色、种子的质地、植株的高度。当孟德尔用小镊子把矮株和高株，或者开蓝花植株和开绿花植株进行杂交后，他无意中发现了一个惊人的现象：矮株和高株杂交后，没有产生中间高度的植株，而是获得了高株；皱粒豌豆和圆粒豌豆杂交后只产生了皱粒豌豆。

孟德尔实验的意义影响深远：他提出遗传性状是由独立不可分割的信息包传递的。生物通过转移这些信息包把“指令”从一个细胞传递给后代。

孟德尔只能用描述的方法来展现这些特质或属性，世代相传的颜色、质地或高度，他不能看到，也不能理解究竟是什么使这样的信息代代相传。他用那台原始的光学显微镜没办法看到细胞的内部，也没有能力揭示遗传的机理。他甚至没有给这个遗传单位取一个名字；数十年后的1909年，植物学家把它命名为“基因”。但是这依旧只是一个名字，没有提供任何关于基因的结构与功能的进一步解释。孟德尔的研究留下的这个极具诱惑性的问题，在生物学界悬而未决长达半个世纪之久：基因这种遗传微粒是以怎样的生理或物理形态在细胞之中传递的？



1910年，纽约哥伦比亚大学的胚胎学家托马斯·亨特·摩根（Thomas Hunt Morgan）发现了答案。像孟德尔一样，摩根也是一位养殖迷，只不过他饲养的是果蝇。在哥伦比亚大学边远角落的蝇房里，他用腐烂的香蕉养了数以万计的果蝇。此外，像孟德尔一样，摩根也发现在果蝇中可传递的特性不可分割地代代相传，比如眼睛的颜色和翅膀的图案都是由父母遗传，而不会混合改变。

摩根又做了另外一项观察，发现一种偶然出现的罕见性状，如白色的眼睛在本质上决定着果蝇的性别：白眼只存在于雄蝇中。但摩根知道，“雄性”这种性别的遗传和染色体相关，所以其基因必定是载于染色体中，一种30年前弗莱明鉴定出的丝状结构。的确，弗莱明最初对染色体性质的大量观察在摩根看来有了意义。在细胞分裂时，染色体被复制，同时基因也被复制，并被传递给下一个细胞，再从一个生物体传至下一个生物。染色体异常造成了海胆在生长和发育过程中的异常，因此异常的基因肯定是功能紊乱的原因。1915年，摩根推动孟德尔遗传理论达成了一个关键性进展：基因存在于染色体上。在细胞分裂过程中，基因通过染色体的传递实现向子细胞的转移。



对于基因的第三种理解源于纽约洛克菲勒大学的细菌学家奥斯瓦尔德·艾弗里（Oswald Avery）。孟德尔发现基因可以代代相传；摩根证明这是通过染色体传递的。1926年，艾弗里发现在某些细菌中，基因可以在两个生物体间互相传递，从一个细菌到它的临近细菌。即使死了，无生物活性的细菌变成一团化学物质也仍然可以把基因信息传递给活着的细菌。这意味着无生物活性的化学物质负责运送基因。艾弗里把细菌加热灭活，提取其化学成分，通过测试每一种化学成分，了解其转移基因的能力。他和同事在1944年公布了结果：运送基因的是一种化学物质，即“脱氧核糖核酸”（或称DNA）。这种物质先前被科学家所忽视，被当作是一种没有实际作用的细胞填充物，曾被生物学家马克斯·德尔布吕克（Max Delbruck）轻蔑地称为“愚蠢的分子”，竟然成为细胞间遗传信息的核心传输者，是化学界所有分子中最不愚蠢的一种。

到了40年代中期，生物学家发明“基因”这个单词30年后，基因的分子性质逐渐清晰起来。基因在功能上，就是把生物特性从一个细胞运载到另一个、从上一代传给下一代的遗传单位。在物理形态上，基因以染色体的形式存在于细胞内部。在化学成分上，基因是由脱氧核糖核酸组成的。



但是基因只是携带信息。对于它的功能作用、物理形态、化学成分的理解，亟须一个机理性的认识：遗传信息是如何在细胞内表达出来的？基因做了什么，它是如何做的？

托马斯·摩根的学生乔治·比德尔（George Beadle）把研究对象从摩根的果蝇转移到一种更原始的生物体黏液菌上，以求解答这些问题。比德尔同生物学家爱德华·塔特姆（Edward Tatum）在加利福尼亚的斯坦福大学进行合作后，发现基因携带指令来合成蛋白质——一种复杂的多聚大分子，细胞内的工作主力。

20世纪40年代，科学家发现蛋白质执行细胞内大多数的功能。它们形成酶，催化生化反应的触媒，攸关细胞的生死。它们是其他蛋白质或分子的受体，可以从一个细胞向另一个细胞传递信号。它们可以构成细胞的结构成分，如分子支架，能使细胞以某种特定的空间构型存在。它们能调节其他蛋白质，从而在细胞内形成极小的回路来协调细胞的生命周期。

比德尔和塔特姆发现，基因的工作是提供建造蛋白的蓝图。蛋白质是基因的实现——是由基因的指令而建成的机器。但是，蛋白质并不是直接从基因中产生的。50年代后期，在巴黎工作的贾克·莫诺和弗朗索瓦·雅各布（Francois Jacob）、在加州理工学院的悉尼·布雷内（Sydney Brenner）和马修·梅瑟生（Matthew Meselson），以及在剑桥的弗朗西斯·克里克

（Francis Crick），发现基因生成蛋白质需要一个中间步骤，一种叫核糖核酸的分子，也称“RNA”。

RNA是基因蓝图的工作副本，通过RNA，基因才被转译成蛋白质。RNA这个基因的中间副本被称为该基因的信息。遗传信息要通过一系列独立、协调的步骤传递给它的后代。首先，位于染色体上的基因在细胞分裂时被复制并传递到子细胞中，然后，基因以DNA的形式被转录成RNA副本，最后，这个RNA信息被转译成蛋白质。蛋白质是遗传信息的终极产物，行使基因所编制的功能。

借用孟德尔和摩根的例子，阐明细胞信息传递的过程。红眼果蝇有怒火般的红宝石色眼睛，这是因为它们的基因含有这种信息，可以合成红色素蛋白。在每次细胞分裂时，这种基因会发生复制，然后从蝇体转移到卵细胞，再进入子代果蝇的细胞。在后代果蝇的眼细胞中，基因被“解码”，也就是转录成中间的RNA信息。RNA信息再指示眼细胞合成红色素蛋白，因此造就了下一代的红眼果蝇。信息流中的任何干扰都可能中断红眼特性的传递，产生眼睛没有颜色的果蝇。

遗传信息的单向流动——从DNA到RNA，再到蛋白质——从细菌到黏液菌，再到果蝇，再到人类，在活的生物体中普遍存在。20世纪50年代中期，生物学家把它定义为分子生物学的“中心法则”（central dogma）。



生物学发现的光辉世纪，从1860年孟德尔发现基因，到20世纪50年代晚期莫诺鉴定出RNA对基因的拷贝，照亮了正常细胞的内部研究。但是这些对于癌细胞或者癌症诱因的研究却影响甚微，只有两个搅动人思绪的例外。

第一个例外来自于对人类的研究。19世纪的内科医生已经注意到某些癌症，如乳腺癌和卵巢癌，常有家族病史。单凭这一点并不能证明病因是由遗传所致：家族共有的不仅是基因，还有习惯、病毒、食物、接触的化学物质和神经质行为，这些因素都曾被当作癌症的原因。但是偶尔所见明显的家族遗传（扩展到基因诱发）不容忽视。1872年，在里约工作的巴西眼科医师希拉里奥·德·戈维亚（Hilário de Gouvêa）用外科眼球摘除手术治疗了一个患有罕见眼科癌症的年轻男孩，这种癌被称为“成视网膜细胞瘤”（retinoblastoma，即现在所称的“眼癌”）。这个男孩活了下来，长大成人，并且娶了一个没有癌症家族史的女子。夫妻俩有几个孩子，其中两个女儿都因为双眼得了与其父相同的眼癌而去世。德·戈维亚报道了这个难解的病例。他没有掌握遗传学的语言，但是对于后来的观察者来说，这个病例应该是遗传因素“存在”于基因中并引发癌症。只是这样的病例太少

了，很难用实验去检验这个假设，所以在很大程度上，德·戈维亚的报道并没有受到重视。

巴西怪病发生几十年之后，科学家围绕癌症病因的探索再一次与成功失之交臂。20世纪最初十年，哥伦比亚大学的果蝇遗传学家托马斯·亨特·摩根注意到蝇群中偶尔会出现突变体果蝇。在生物学上，突变体的定义是与普通体有区别的生物体。他发现一大群有正常翅膀的果蝇，偶然会生出一个翅膀表面粗糙或边缘残缺的“怪物”。这些突变，就是基因改变的结果，而且它可以代代相传。

但究竟是什么引起了突变？1928年，摩根的学生赫尔曼·约瑟夫·马勒（Hermann Joseph Muller）发现X射线会极大地提高果蝇中突变的比率。在哥伦比亚大学，摩根曾经以自然的方式培养出突变的果蝇。（在细胞分裂复制DNA的过程中，复制的错误偶尔会导致基因意外改变，从而引起突变。）而马勒发现他可以加快这种意外现象的发生。通过用X射线连续照射果蝇，几个月后可以产生成百上千的突变体，数量上远远超过摩根及其同事在20年里大规模培育所产生的突变体。

X射线和突变之间的关系引导摩根和马勒走到了对癌症关键认识的边缘。大家早已知道辐射可以引发癌症。（玛丽·居里的白血病和镭表工人的舌癌就是例证。）既然X射线也会引起果蝇基因的突变，那么癌症会不会是一种突变导致的疾病？既然突变来自基因的改变，那么基因改变是否就是癌症的“单一病因”？

如果摩根和马勒这对师生把两人了不起的科研技术融合在一起，可能早已解开了这个谜题，发现了突变和恶性肿瘤之间的本质联系。可惜曾经的亲密同事，变成了针锋相对的竞争对手。脾气又坏又古板的老摩根拒绝接受马勒的突变理论，认为这只是缺乏创造性的观察结果。反过来，敏感多疑的马勒觉得摩根剽窃了他的想法，卑鄙地夺取了他的成果。1932年，马勒把实验室搬到了德克萨斯州，在附近的小树林吞下了一堆安眠药企图自杀。虽然得救，但一直受困于焦虑和抑郁，影响了后来的科学研究。

摩根对于果蝇的研究和理解人类疾病之间的关联性一直持悲观态度。1933年，摩根由于在果蝇遗传学方面的贡献获得诺贝尔生理学或医学奖（马勒在1946年单独获得诺贝尔奖）。但摩根对于自己的成果与医学的关联性表述得相当谦虚：“在我看来，遗传学对医学做出的最重要的贡献是思维上的。”他认为，在遥远的未来，医学和遗传学会结合起来。他推测：“有可能，医生会叫来他的遗传学家朋友协商会诊。”

但对于20世纪40年代的肿瘤学家而言，“协商会诊”遥不可及。从鲍维里那时起，对引发癌症的内部遗传性因素的寻找就已停滞不前。癌组织上可以

清楚地看到病态的细胞有丝分裂，但遗传学家和胚胎学家都不能解释这个关键性的问题：是什么引起了有丝分裂从精细调控的过程发生突然的转变，导致一片混乱？

更深层的失败源于生物学的想象力。鲍维里的想法从海胆大胆地跳跃到癌，还有摩根的想法从豌豆转变到果蝇，部分是因为生物学本身就是从一种生物体跳到另一种生物体，寻找深入贯穿了整个生物界的系统性细胞蓝图。但把同样的蓝图引申到人类疾病上是更具挑战性的任务。在哥伦比亚大学，摩根收集了大量的果蝇突变体，但是，没有一只和真正的人类疾病有丝毫相似之处。关于癌症医生可能会叫来“遗传学的朋友”帮助理解癌症病理生理学的说法，似乎荒诞不经。

20世纪70年代，癌症研究人员才重提基因和突变，但在回归到这种措词以及对癌症真正的“单一病因”的探索之前，他们闯过令人困惑的新生物学的迷阵，耗费了50年的时间。

在病毒的灯光下

不明飞行物、喜马拉雅雪人、尼斯湖水怪和人类癌病毒。

——1974年，《医学世界新闻》（Medical World News），《论被广泛报导和宣传，但是从未有人见过的四大‘未解之谜’》一文

生物化学家亚瑟·科恩伯格（Arthur Kornberg）曾经开玩笑说，现代生物学早期的研究方式就像寓言故事里那个在路灯下疯狂寻找钥匙的人，路人问他是不是掉在这个地方了，他回答说其实是丢在家里了。但他却一直在路灯下寻找，因为“这里的灯光最明亮”。

在现代生物学的黎明前，科学家很难在生物体上做实验，操作的结果也难以预测，因此对实验对象的选择极其有限。实验只能在最简单的目标生物上进行：果蝇、海胆、细菌、黏液菌，因为那里的“灯光”是最明亮的。

在癌症生物学上，劳斯肉瘤病毒是唯一被灯光照亮的。诚然，这种病毒很罕见，它让鸡产生的也是一种罕见的癌症 ① 。但这也是在活体上引发真正癌症的最可靠的方法。癌症研究人员知道，对于人类癌症来说，X射线、煤烟、香烟烟雾和石棉，代表了更为普遍的风险因素。他们也听说了那个奇怪的巴西家族的病案，那个家族似乎是在基因上携带了眼癌。但是，劳斯肉瘤病毒能让人在实验室环境下操控癌症，这一优点独一无二，因此它站在了舞台的中心，吸引了所有的目光。

裴顿·劳斯的人格威力进一步加强了对研究劳斯病毒的呼吁。他像一只斗牛犬，极具说服力，又固执己见，他已经对自己的病毒产生了一种父亲般的感情，不愿意接纳其他任何理论。劳斯承认，流行病学家提出的外源致癌物和癌症有关（1950年，多尔和希尔发表的研究，清楚地表明了吸烟与肺癌病例增加有关系），但这并没有为致癌原因提供任何机理上的解释。劳斯认为，病毒是唯一的答案。

于是，到20世纪50年代早期，癌症研究人员已经分成了三个不相上下的阵营。劳斯带领着病毒学家，宣称是病毒引发了癌症，尽管在对人的研究中还没有发现这样的病毒。流行病学家如多尔和希尔，认为是外源化学物质引发癌症，尽管他们不能提供对理论或结果的机理性解释。第三派是西奥多·鲍维里的传人，站在最远的外围。他们只有薄弱的间接证据，证明细胞内的基因可能会引起癌症，既没有流行病学家那样有效的人体数据，也没有病毒学家对鸡实验的精细见解。强大的矛盾孕育着伟大的科学。这里的严重分歧直指癌症生物学的中心。人类癌症是否由传染源引发？还是由外

源化学物质造成的？或是由内部基因导致的？为什么这三派科学家检查完同一头大象之后，却对其基本结构给出如此天壤之别的意见呢？



1951年，年轻的博士后研究员，病毒学家霍华德·特明（Howard Temin）来到加利福尼亚帕萨迪纳（Pasadena）的加州理工学院，研究果蝇遗传学。他性情急躁，却富于想象力，很快就厌倦了果蝇。于是他转换研究领域，去了罗纳托·杜尔贝科（Renato Dulbecco）的实验室研究劳斯肉瘤病毒。杜尔贝科是一位温文尔雅、讲究规矩的卡拉布里亚贵族，以略带贵族气息的淡泊态度管理他在加州理工学院的实验室。特明在这里如鱼得水——杜尔贝科想要距离，特明想要独立。特明和其他几位年轻科学家（其中就包括后来在《科学美国人》上发表那篇《抗癌之战》文章的作者约翰·凯恩斯）在帕萨迪纳找到了一所房子，用沉重的公用大锅烹调非同寻常的菜肴，然后口若悬河地探讨生物学难题，直到深夜。

在实验室里，特明也正烹调着一项与众不同但几乎注定要失败的实验。到了20世纪50年代后期，人们了解了劳斯肉瘤病毒只能在活鸡上产生肿瘤。特明和哈里·鲁宾（Harry Rubin）密切合作，想研究出病毒如何将普通细胞转变成癌细胞。为了实现这个目标，他们需要一个极度简化的体系，一个没有鸡和肿瘤的体系，类似于在培养皿中养细菌。因此，特明想象着在培养皿中制造癌症。1958年，在杜尔贝科实验室的第七年，他成功了。他把劳斯肉瘤病毒加在培养皿中一层普通的细胞上，感染使得细胞不受控制地疯狂增殖，迫使它们形成了包含着上百个细胞的扭曲的小细胞团，特明称之为“病灶”。他推论，“病灶”代表着萃取出的癌症的本质的、基本的形式：细胞无限制地失控生长，即病理性有丝分裂。特明凭借丰富的想象力，着眼于细胞的微小团簇，把它们想象成致人死亡的扩散性全身疾病的本质。他认为，细胞和它与病毒的相互作用，包含了推动这种恶性过程所有必要的生物元素。恶魔就出自于生物体本身。

特明现在可以利用培养皿中的癌，来完成那些在过去几乎不可能用整个动物进行的实验。1959年，他完成了第一次实验，得到了意想不到的结果。通常，病毒感染细胞制造更多的病毒，然后侵染更多的细胞，但是它们并不直接影响细胞本身的基因组成（即DNA）。比如流感病毒，感染肺细胞，然后产生更多的流感病毒，但它并不在我们的基因中留下永久的印记；病毒消失后，我们的DNA完好无损。然而，劳斯病毒的表现却与众不同。劳斯肉瘤病毒在侵染细胞后，就物理性地附着在细胞DNA上，从而改变细胞的基因组成——它的基因组有了变化。特明写道 ② ：“这种病毒，在某些结构上及功能上，成了细胞基因组的一部分。”

“一种病毒基因的一份DNA拷贝，会在结构上附着在一个细胞的基因

上。”这一观察结果引起了特明和杜尔贝科的兴趣。同时它还引起了一个更有趣的理论问题。在病毒中，基因有时候是以中间体RNA的形式携带的，某些病毒已经省掉了原始的基因DNA拷贝形式，而是把基因组保持在RNA形式上，一旦病毒感染细胞，就可以直接转译成病毒蛋白。

特明从其他研究者那里得知，劳斯肉瘤病毒就是这样一种RNA病毒。但是，如果病毒基因是作为RNA开始启动的，那么它的基因是怎样转变成DNA的？分子生物学的“中心法则”不接受这种转换。该法则认定：生物信息只会顺着单行道，从DNA到RNA再到蛋白质。特明想弄清楚，究竟RNA是如何像特技一般地合成了自己的DNA拷贝，沿着生物信息的单行道逆向而行的？

特明跳出了规则的束缚，如果数据不符合法则，那么需要改变的就是法则，而不是数据。他假定劳斯肉瘤病毒具有一种特殊性质，一种在其他任何活的生物体中所没有的属性：它可以把RNA转变为DNA。在正常细胞中，DNA向RNA的转换被称为“转录”。因此这种病毒（或者被侵染的细胞）一定具有相反的能力——反转录。25年后，病毒学家迈克尔·毕晓普（Michael Bishop）回忆说：“特明有这种想法，但是他的证据是间接的，经不起推敲的，因此难以让人心悦诚服，除了嘲笑和痛苦，这个假说让他一无所获。”



最初，特明连自己都无法说服。他提出了一个大胆的假设，但他需要证据。1960年，特明破釜沉舟把实验室搬到了位于威斯康星州的麦卡德尔研究室。麦迪逊不同于加州理工学院，那是个冰天雪地的偏远之隅。在那里，身心都与世隔绝，但这正是特明需要的。他不知不觉间站在了分子革命的边缘，他想要安静。他每天沿着湖边小路散步，常常置身于厚厚的积雪之中，心里构思着实验，设想着证明这种信息流的逆转。

RNA转为DNA，光是想想就让他兴奋不已：可以逆转历史的分子，可以倒转不断向前流动的生物信息的分子。为了证明这样一种过程的存在，特明需要在试管中分离出能反转录的病毒酶，然后证明它可以由RNA制造出DNA副本。60年代初期，特明为了研究这种酶，雇了一名日本博士后学生水谷聪（Satoshi Mizutani）从病毒感染的细胞中提纯出反转录酶。

水谷聪带来了大灾难。一位同事回忆说，他根本就不是做细胞生物学家的材料，总是污染细胞、感染培养基、让培养皿中长出真菌球。特明心灰意冷，把他调到了一个不涉及细胞的项目。如果水谷聪不能操作细胞，可以试着从被病毒感染的细胞中提取化学物质，再从化学物质中提炼酶。这次换岗发挥了水谷聪的天资：他是一位天赋杰出的化学家。一夜之间，他在

可以把RNA转化成DNA的劳斯肉瘤病毒的细胞提取物中，测出了时隐时现的微弱的酶活性。当他把RNA加入这种细胞提取物时，可以“看到”它合成出了DNA副本，也就是反转录。特明得到了他的证据，劳斯肉瘤病毒不是普通的病毒，它可以反向书写基因信息：它是一种逆转录病毒。 ③

在波士顿的麻省理工学院，另一位年轻的病毒学家戴维·巴尔的摩（David Baltimore）也找到了RNA到DNA转换过程的线索，虽然是在另一种不同的逆转录病毒中。巴尔的摩才华横溢，性格傲慢却非常专心。20世纪40年代，他在缅因州的科学夏令营结交了霍华德·特明。当时，特明担任助教，巴尔的摩是学生。后来，他们各自独立发展了近十年，然而在知性的道路上却不断地交叠。当特明正在麦迪逊探索劳斯肉瘤病毒中的反转录时，巴尔的摩已经开始收集真凭实据，证明自己的逆转录病毒也含有一种可以将RNA转换成DNA的酶。同样，他距离分离出这种酶，也只有几步之遥。

1970年5月27号的下午，也就是特明发现了RNA到DNA转化酶的初步证据的几周后，他飞到休斯敦参加第十届国际肿瘤会议，呈交了自己的工作成果。第二天早晨，特明步行前往休斯敦市政中心的凹陷形礼堂，他的演讲标题“在RNA病毒复制过程中DNA的作用”，刻意表现得乏味平淡。报告只有短短的15分钟，房间里主要是肿瘤病毒专家，许多人已经哈欠连天。

但是，当特明开始展示他的成果时，听众如梦初醒。正如一个研究员回忆的那样：表面上“全都是非常枯燥乏味的生物化学……特明带着一贯单调的高亢鼻音演讲，丝毫没有流露任何激动之情”。但是，从这些枯燥单调的内容结晶出的是这个报告的重要性。特明不仅仅是在讨论病毒，他是在有条不紊地废除生物学的一项基本法则，听众开始鼓噪不安。直到特明讲到一半的时候，全场肃然起敬，鸦雀无声。听众中的科学家兴奋地记着笔记，潦草的笔记填满了一页又一页。特明回忆说：一走出会议室，“就看到人们在打电话……打给他们实验室的人”。他宣布已经在受病毒感染的细胞中鉴定出了被长久关注的酶的活动，这使得这一理论几乎笃定不疑。RNA可以制造DNA，致癌病毒的基因组可以成为细胞基因实实在在的一部分。

次日清晨，特明返回麦迪逊，发现他的实验室已经被电话留言淹没，其中最紧急的来自戴维·巴尔的摩，他已经从会议上得知了一些关于特明的消息。特明回电给巴尔的摩。

“你知道在病毒粒子中有（这种酶）？”巴尔的摩说。

“我知道。”特明说。

一直以来保持非常非常低调工作的巴尔的摩被震惊了。

“你怎么知道？”

“我们找到了它。”

巴尔的摩也找到了它，他也已经从病毒粒子中鉴定出了RNA到DNA的酶的活动。两个独立工作的实验室，得到了同样的结果。特明和巴尔的摩都忙着去发表他们的观察结果。1970年的夏天，他们像双胞胎一样的报告，背靠背地刊登在同一期《自然》期刊上。

特明和巴尔的摩在各自的论文中，提出了关于逆转录病毒生命周期的新理论。他们推测，逆转录病毒的基因在细胞外以RNA的形式存在，当这些RNA病毒侵染细胞时，它们用自己的基因制造出DNA副本，整合到细胞的基因中。这种DNA拷贝被称为“前病毒”，转录成新的RNA副本，这样病毒就像凤凰涅槃一样重生，形成新的病毒。病毒因此不断地改变状态（从RNA到DNA再到RNA），在细胞的基因组内循环往复，无休无止。



癌症学家马上认可特明的研究是对癌症的机理性解释，但临床肿瘤医生却极大地漠视这项成果，这无疑代表了当时的主要矛盾。特明在休斯敦的报告只是癌症盛会的一小部分，法伯和弗雷都从波士顿飞过去参加。然而，这次会议却成为癌症治疗和癌症科学之间鸿沟难越的缩影。这间会议室里在讨论化学疗法和外科手术，而另一间则在商讨病毒的致癌作用，仿佛在癌症世界的中央树起了一扇屏风，让病因和疗法分置两边。几乎没有科学家或者临床肿瘤学家穿梭于这两个彼此隔离的世界。弗雷和法伯回到波士顿，他们对于治疗癌症的想法并没有重大改变。

但是对于某些参加会议的科学家而言，如果把特明的成果推向合理的极端，就为癌症机制提出了有力的解释，为治疗指出了明确的路径。哥伦比亚大学病毒学家索尔·施皮格尔曼（Sol Spiegelman）以无限的热情和充沛的精力为人所知，他听了特明的演讲后立刻形成了一个重大理论，这个理论非常符合逻辑，施皮格尔曼几乎可以将它变为现实。特明已经提到RNA病毒可以进入细胞，用自己的基因形成DNA副本吸附在细胞基因组上。施皮格尔曼相信，尽管这个过程的机制还是未知的，但它可以激活病毒基因，活化的病毒基因会诱导被侵染的细胞增殖，引发病理性有丝分裂，即癌症。

这个解释的确很诱人。劳斯关于癌症起源的病毒理论将与鲍维里的内部遗传学说结合起来。特明已经表明，该病毒可以成为附着在细胞基因上的内生因素，于是内部失常和外源感染都成为癌症的病因。麻省理工学院的癌症生物学家罗伯特·温伯格（Robert Weinberg）回忆道：“施皮格尔曼只花

几分钟就皈依了‘癌症病毒’的新宗教，在出席特明报告的第二天，他就回到了在纽约哥伦比亚大学的实验室，重做特明的实验。”

施皮格尔曼迫不及待地去证明逆转录病毒引发了人类癌症。温伯格回忆说：“这成了他全神贯注的当务之急”。这种痴迷很快就有了成果。施皮格尔曼需要证明人类癌症中埋藏着逆转录病毒基因。经过快速而又辛苦的工作，在他检测的几乎每一种癌症中，都发现了逆转录病毒的痕迹，包括白血病、乳腺癌、淋巴癌、恶性毒瘤、脑瘤、黑色素瘤。20世纪50年代发起的寻找人类癌症病毒的“特殊病毒癌症项目”（SVCP）垂死挣扎了20年，现在立即起死回生： 这里，终于发现了数以千计的期盼已久的癌症病毒。SVCP源源不断地把资金投入施皮格尔曼的实验室，这是两个疯狂行为的完美结合——无穷的经费点燃了无限的热情，反之亦然。施皮格尔曼在癌细胞中对逆转录病毒寻找得越多，投入的经费也就越多。

然而最后，施皮格尔曼的努力却在系统上出现了缺陷。在疯狂搜寻人类癌症逆转录病毒时，他过分地推进试验，以致“看到了”不存在的病毒或病毒痕迹。70年代中期，当美国其他实验室试着去重复这项实验时，却找不到施皮格尔曼所说的病毒。结果表明，只有一种癌症是由人类逆转录病毒引起的——加勒比海某些地区的一种罕见的地方性白血病。温伯格写道：“众望所归的人类病毒悄悄地消失在黑夜之中……特殊病毒癌症项目花费掉数以亿计的美元……也没能让它出现。火箭，从来没有离开过发射台。”

施皮格尔曼关于人类逆转录病毒的猜想对错参半：他在错误的细胞类型中寻找正确种类的病毒。逆转录病毒后来被证明是另一种疾病的诱因，而非癌症。1983年，施皮格尔曼死于胰腺癌，那时他已经听说在纽约和旧金山的男同性恋和输血者中爆发了一种奇怪的疾病。在他去世一年后，怪病的病因终于在纽约被鉴定出来，那是一种名为HIV的人类逆转录病毒。

---

① 其他引起癌症的病毒，例如SV40和人类乳头瘤病毒HPV，最后分别在1960年和1983年被发现。

② 特明的叙述是推测出来的，但是有他可靠的生物学直觉。RSV基因对细胞基因组结构性的附着，在几年后得到了权威性的证明。

③ 术语“逆转录病毒”（retrovirus）是由后来的病毒学家创造的。

猎杀sarc

你知道，蛇鲨是一种可怕的怪物。

——路易斯·卡罗尔（Lewis Carroll）

索尔·施皮格尔曼完全迷失在寻找致癌的人类逆转录病毒的征途中。他的困境有鲜明的时代特征：20世纪70年代早期，癌症生物学、国家癌症研究所，和定向的特殊病毒癌症项目计划都曾热切地指望人类癌症逆转录病毒的存在，因此这种病毒未能如期出现，就让他们感觉仿佛自己身上的一部分特质和想象力被切除了一样。如果人类逆转录病毒不存在，一定是另一些神秘机制导致了人类的癌症。猛烈撞向病毒感染致癌的钟摆以同样的猛烈摆向另一边。



到20世纪70年代中期，特明也同样把逆转录病毒排除在人类癌症的病原体之外。发现逆转录确实颠覆了细胞生物学的中心法则，但并没有推进对人类“癌变”的更进一步了解。特明知道，病毒基因可以将自己附着在细胞基因上，但是，这并不能解释病毒是如何引发癌症的。

当再一次面临理论和数据之间的分歧时，特明又一次站在了最薄弱的证据基础上，提出另一项大胆猜测。特明主张：施皮格尔曼和逆转录病毒搜寻者把类比和事实两相混淆，也把信使和信息混为一谈。劳斯肉瘤病毒可以通过向细胞中插入病毒基因来引发癌症，这证明了基因改变可以引发癌症。但是特明指出，基因改变未必源于病毒，病毒只不过是把信息带到细胞里。为了理解癌症的起源，需要鉴定出来的是肇事的信息，而不是信使。癌症病毒的搜寻者再次回到他们灯下的病毒那里，带着新的思考：细胞内的病理性有丝分裂的病毒基因是什么？以及该基因和细胞内部突变有怎样的联系？

20世纪70年代，一些实验室开始将目标转向这种基因。幸好劳斯肉瘤病毒基因组里只有四个基因。当时，加利福尼亚是癌症病毒研究的温床，病毒学家史蒂夫·马丁（Steve Martin），彼得·沃格特（Peter Vogt）和彼得·迪斯贝格（Peter Duesberg）培养出了劳斯病毒的突变体，可以正常复制但是不再形成肿瘤，表明引发肿瘤的基因已经被破坏。通过分析这些突变病毒中发生改变的基因，这些人士最终准确地发现劳斯肉瘤病毒的致癌能力来自于病毒中的一个单个基因，被称为“src”（念作“sarc”），是恶性肿瘤（sarcoma）的缩写。

因此，src就是特明谜题的答案，就是劳斯肉瘤病毒携带的“致癌信息”。沃格特和迪斯贝格去除或灭活了病毒中的src，发现缺乏src的病毒，既不会诱导细胞增殖，也不会引发转录。他们推断，src是劳斯肉瘤病毒在演化过程中获得的某种畸形基因，被引到正常细胞中。它被称为致癌基因，——一种能导致癌症的基因 ① 。

科罗拉多大学雷·埃里克松（Ray Erikson）实验室的一项偶然发现，进一步阐明了src的作用。20世纪60年代早期，特明发现逆转录病毒的时候，埃里克松是麦迪逊的研究生。他在加利福尼亚大学继续追踪src基因的发现进程，从那时起就执迷于src的功能。1977年，埃里克松和马克·科利特（Mark Collett）、约翰·布鲁日（John Brugge）一起工作，着手解密src的功能。埃里克松发现，src是一种不同寻常的基因，它编码了一种蛋白质，该蛋白最突出的功能，就是通过给其他蛋白质链上一个小的化学分子（磷酸基）来改变它们。实质上，就是为它们打上一个精致的分子标签 ② 。的确，科学家已经在正常细胞中找到了大量类似把磷酸基依附在其他蛋白质上的酶，这些酶被称作“激酶”。很快，科学家发现它们在细胞里就像分子的总开关一样。磷酸基依附到一个蛋白质上，就像“打开”这一开关，激活了蛋白质的功能。通常，一种激酶“打开”另一种激酶，尔后再打开另一种激酶，以此类推。信号在这个链式反应的每一步都被放大，直到许多这样的分子开关被置于“打开”的状态。大量开启的开关汇聚产生一种有力的内部信号，传给细胞来改变它的“状态”，例如从不分裂的状态转入分裂。

src激酶是一种典型但极富推进力的激酶 ③ 。由病毒src基因产生的蛋白质非常强大而且极度活跃，会磷酸化周围的任何物质，包括细胞里许多至关重要的蛋白。src不加选择地进行磷酸化，“打开”了大量的分子开关。在src的作用下，激活的一系列蛋白质最终影响了那些控制细胞分裂的蛋白质，src以这种方式强迫细胞从不分裂变为分裂，最后诱导了加速的有丝分裂，这就是癌症的特征。

20世纪70年代后期，生物化学家和肿瘤病毒学家共同努力，对src基因转变细胞的能力得出了较为简单的观点。劳斯肉瘤病毒引发鸡的癌症，是因为src基因进入细胞，编码出极度活跃、过度旺盛的激酶，这种激酶“开启”了一连串的细胞信号，使细胞不停地分裂。所有这些都体现出研究工作的尽善尽美、一丝不苟。但是这些研究没有涉及人类癌症逆转录病毒，似乎和人类癌症没有任何直接关联。



然而，不屈不挠的特明仍然认为src病毒可以解开人类癌症的秘密。在他心里还有一个谜题尚待解决：src基因的进化起源。一种病毒如何“获得”如此

强力干扰性的基因？src激酶是发狂的病毒激酶吗？还是病毒利用少量的其他基因合成的激酶，就像东拼西凑的炸弹一样？特明知道，进化可以从旧基因中产生新的基因，但劳斯肉瘤病毒从哪里找到了一种必要的基因成分，从而使鸡细胞癌变呢？

在加州大学旧金山分校，高居该城市山坡上的一座建筑里，病毒学家J·迈克尔·毕晓普全神贯注地探究着病毒的src基因的进化起源。毕晓普出生于宾夕法尼亚的乡下，父亲是路德教会的牧师。他在盖茨堡学院学过历史，后来彻底转变人生轨迹，进入了哈佛大学医学院。在麻省总医院实习后，受训成了一位病毒学家。20世纪60年代，毕晓普搬到加州大学旧金山分校，建立了实验室探究病毒。

当时的加州大学旧金山分校医学院还是一所鲜为人知、停滞落后的医学院。毕晓普和人共用的办公室占据着一个小角落，房间异常狭窄拥挤，以致他的同事要站起来才能让他走到自己的办公桌前。1969年夏天，当时在加利福尼亚徒步旅行的哈罗德·瓦缪斯（Harold Varmus）敲响了毕晓普办公室的门。瓦缪斯来自国家卫生研究院，是个长得瘦高、满怀自信的研究员。他询问毕晓普自己是否可以加入他的实验室研究逆转录病毒，当时，办公室拥挤得几无立足之地。

瓦缪斯是来加利福尼亚探险的。他原本是文学专业的研究生，之后迷上了医学，在纽约哥伦比亚大学获得了医学博士学位，后来又在国家卫生研究院学习病毒学。像毕晓普一样，瓦缪斯也是学术上的漫游者，从中世纪文学漫步到医学再到病毒学。路易斯·卡罗尔的《猎鲨记》（Hunting of the Snark）讲述了这样的故事：一群乌合之众组成的猎人经历了一场痛苦的历程去诱捕疯狂的隐形生物蛇鲨，这场狩猎完全是个错误。20世纪70年代早期，当瓦缪斯和毕晓普着手探究src基因的起源的时候，前途渺茫，其他科学家笑称这项研究为“猎杀sarc”。



瓦缪斯和毕晓普采用了简单的技术发起他们的搜寻，这种方法有一部分是索尔·施皮格尔曼在20世纪60年代发明的。他们的目标是找到与病毒的src基因渊源相似的细胞基因，从而找到src基因的进化前体。DNA分子通常像阴和阳一样以互补的双链形式存在，被强大的分子间作用力“粘在”一起。双链如果被分离开，每一条链可以结合在另外一条结构互补的链上。如果给一个DNA分子加上放射性标记，当它与互补分子结合的时候就会把放射性同时传递给后者。这样通过测定放射量就可得知两者结合的能力。

70年代中期，毕晓普和瓦缪斯开始利用这种“黏合”反应，用病毒的src基因寻找它的同源基因。src是一种病毒基因，两人只是希望在正常的细胞里找

到src的片段或碎片——致癌的src基因的祖先或远亲。但这次搜寻很快就发生了令人困惑的转变。瓦缪斯和毕晓普在正常细胞中没有找到src遗传上的第三或第四代表亲，而是找到了与它几乎完全相同的版本，稳定地存在于正常细胞的基因组里。

瓦缪斯和毕晓普与黛博拉·斯佩克特（Deborah Spector）及多米尼克·施特赫林（Dominique Stehelin）合作检测了更多的细胞：鸭细胞、鹌鹑细胞和鹅细胞。src基因一再地在这些细胞中出现，与src基因紧密相关的同源基因散播在整个鸟类王国中；每次瓦缪斯的团队上下搜寻进化的分支时就会发现某种src的变体回望着他们。不久后，加州大学旧金山分校的团队开始加快节奏，在多个物种中寻找src的同源基因，他们在野鸡、火鸡、老鼠、兔子和鱼的细胞里都找到了src。在萨克拉门托公园新生的鸸鹋细胞里有src，羊和牛的细胞里也有。最重要的是，人细胞里也同样存在。瓦缪斯在1976年的一封信里写道：“src……无处不在。”

然而，存在于正常细胞中的src基因和病毒的src基因是不相同的。纽约洛克菲勒大学的日本病毒学家花房秀三郎（Hidesaburo Hanafusa）将病毒src基因和正常细胞的src基因进行对比，发现两种形式的src基因在遗传密码方面存在着重大差别。病毒src带有严重影响其功能的突变，它的蛋白质一如埃里克松在科罗拉多发现的病毒src蛋白一样，是一种被扰乱而过度活跃的激酶，它不停地用磷酸基团标记蛋白质，从而为细胞分裂提供一种持久的“开启”信号。正常细胞的src蛋白具有同样的激酶活性，但远没有这么活跃，在细胞分裂过程中严格地遵守“开启”和“关闭”。与之相反的病毒src蛋白则是被永久激活的开关，正如埃里克松描述的“就像一台自动装置”把细胞变成了分裂机器。病毒src这种致癌基因，是超速运转的正常细胞src基因。

这些结果逐渐导出一个强有力的理论，足以解释数十年来的各种观察：致癌基因的前体src基因，可能是细胞内生的。病毒src基因可能是由细胞src基因演化来的。逆转录病毒学家们长期以来认为，病毒将活化的src引入正常细胞内，把它们转化成了恶性肿瘤细胞。但是，src基因并非起源于病毒，而是起源于一种存在于所有细胞中的前导基因。比喻来说，癌症生物学长达数十年的探求，从一只鸡开始到一颗蛋结束，蛋就是所有人类细胞中都存在的祖先基因。

于是，劳斯肉瘤病毒就是这场不可思议的进化事件的产物。特明已经表明，逆转录病毒不断往返穿梭于细胞的基因组：RNA到DNA到RNA。在这个循环过程中，病毒可以获得细胞基因的碎片，携带它们从一个细胞到另一个细胞。劳斯肉瘤病毒很可能从癌细胞中获得活化的src基因，然后把它带入病毒基因组，产生更多的癌细胞。实际上，这种被归于癌细胞的病毒不过是一位偶然的快递员，被癌细胞寄生的寄生物。劳斯错了，但错得漂

亮。病毒确实引发了癌症，但它们通常是通过篡改细胞内生的基因而完成的。



科学往往被描述为一个重复和累积的过程，谜题一个个被逐步解开，每一步都为更大的构想贡献一些模糊的影像。但在科学上要提出一个真正强大的新理论，一味重复是远远不够的。它不仅是以单一的像素式的步骤解释观测结果或现象，而是让整个视野豁然开朗，就好像看一个谜题自行解开。

瓦缪斯和毕晓普的实验恰恰对肿瘤遗传学产生了这种画龙点睛的作用。他们实验的重要意义在于：致癌基因的前体，也就是毕晓普和瓦缪斯所称的“原癌基因”是正常的细胞基因。化学物质或X射线引发的突变导致癌症，并不是因为向细胞里“插入”外源基因，而是因为激活了内源的原癌基因而达成的。

劳斯在1966年写道：“大自然有时似乎带有一种讽刺性的幽默感。”劳斯肉瘤病毒的最后教训也是最讽刺性的，它已经诱惑生物学家误入歧途近60年了，其中最悲催的一位就是施皮格尔曼。幸好，错误的路径最后绕回到了正确的终点：从病毒的src到细胞src，再到这种正常细胞基因组中普遍存在内部原癌基因的概念。

在路易斯·卡罗尔的诗里，猎人们最终捕获了虚伪狡诈的蛇鲨，但它却不是外来的野兽，而是一位被派出抓蛇鲨的猎人。这和癌症如出一辙，癌基因来自于人类自身的基因组。希腊人使用“onkos”形容肿瘤的确有先见之明。癌症天生就“搭载”在我们的基因组中，等待着被激活。而我们注定在基因里携带着这种致命的负担，这就是我们自己遗传的“onkos”。

1989年，瓦缪斯和毕晓普由于发现逆转录病毒致癌基因的细胞起源而荣获诺贝尔奖。在斯德哥尔摩的宴会上，瓦缪斯回想起当年学习文学专业的生活，朗诵了史诗《贝奥武夫》（Beowulf）④ 中的几句，概述那个勇士屠龙的故事：“我们还没有杀死我们的敌人——癌细胞，还没有从它身上扯下它的巨爪，”瓦缪斯说，“在我们的冒险里，我们只是用新的方法更清晰地看到我们的怪物，并描述了它的鳞片和尖牙——这些方法揭示出癌细胞就像格伦德尔一样，是正常自我的扭曲版本。”

---

① 术语“致癌基因”（oncogene）是在1969年早期，在缺乏证据的情况下由国家癌症研究所的科学家罗伯特·许布纳（RobertHuebner）和乔治·托达罗（GeorgeTodaro）创造的。

② 迈克·毕晓普的实验室位于加州大学旧金山分校，亚特·莱文森（ArtLevinson）也在那里发现了这种磷酸化反应；会在后面的内容里有所涉及。

③ 基因编码蛋白质，但是有时候会用同样的名称表示基因（ src）和它的蛋白（ src激酶）。生物学家通过上下文判断一个名称表示的是基因还是它的蛋白。

④ 有记载的最早的一部英国文学作品。——编者注

树林里的风

那吹过混沌世界细细的风，

像细致精巧的刻刀，嵌入楔形刀片……

——D. H. 劳伦斯（D. H. Lawrence）

1976年夏天的进展彻底重组了癌症生物学的世界，使基因再一次回到了癌症生物学的中心。哈罗德·瓦缪斯和迈克尔·毕晓普的原癌基因理论提供了第一个令人信服、综合全面的致癌理论。这个理论解释了辐射、煤烟和香烟烟雾这些多种多样而且看起来似乎没有联系的损害，为何都能通过引发突变，激活细胞内的致癌基因前体，最终引发癌症。这个理论阐明了布鲁斯·埃姆斯提出的致癌物和诱变剂间的特殊联系：化学物质导致DNA突变引起癌症，是因为它们改变了细胞的原癌基因。这个理论澄清了为什么在吸烟者和非吸烟者中可能出现相同类型的癌症，只是发生的比率不同：吸烟者和非吸烟者细胞里都有相同的原癌基因，但吸烟者得癌症的比率更高，是因为烟草中的致癌物提高了这些基因的突变率。

人类癌基因究竟长什么样？肿瘤病毒学家已经在病毒中找到了src基因，随后在细胞中也找到了src基因；在人类细胞基因组中肯定还散布着其他内源的原癌基因。

遗传学有两种不同的方式可以“看到”基因。第一种方式是结构上的：基因可以被想象成实体结构，正像摩根和弗莱明最初想象的那样，是沿着染色体排列的DNA片段。第二个方式是功能上的：正如孟德尔所说，基因可以被想象成从上一代传到下一代的特性的遗传。1970年到1980年的十年间，癌症遗传学就在这两盏灯下“看”致癌基因。两种想法都会加深对致癌作用机理上的了解，促使这个领域越来越接近对人类癌症核心分子畸变的理解。

首先考虑的是结构，也就是解剖学。1973年，当瓦缪斯和毕晓普开始从事他们对src的初步研究时，芝加哥一位血液学家珍妮特·罗利（Janet Rowley）看到了人类癌症基因的实物形态。罗利的专长是研究细胞内染色体的染色模式，从而定位癌细胞中的染色体畸变。她驾轻就熟的染色体染色技术，既是一门科学也是一门艺术。它同时也是一种过时的艺术，就像在数码印刷时代描绘蛋彩画一样。正当癌症遗传学急匆匆去探索RNA、肿瘤病毒和致癌基因的世界时，罗利却专注于把这门学科拖回到它的根源，回到被鲍维里和弗莱明染成蓝色的染色体上。再次与时代潮流背道而驰，

她选择研究的是慢性粒细胞白血病（chronic myelogenous leukemia，简称CML），也就是班尼特所说的声名狼藉的“血液化脓”。

费城曾有一个病理学家二人组研究过CML，罗利的研究就建立在这些先前的工作基础上。20世纪50年代晚期，皮特·诺威尔（Peter Nowell）和大卫·亨格福德（David Hungerford）已经在这种白血病中找到一种不同寻常的染色体：其癌细胞总有一条缩短的染色体。人体细胞由46条染色体配成23对，每一对分别来自父母双方。在CML细胞里，诺威尔发现第22号染色体中有一条的前端被去掉了，发现了它的位置之后，他把这种异变体称为“费城染色体”（Philadelphia chromosome）。但是诺威尔和亨格福特不明白这种被斩首的染色体是如何形成的，或者它丢失的头去哪里了。

罗利继续着这项研究，开始在她的CML细胞中探索无头染色体。她把精心染色后的CML染色体放大了几千倍的图片习惯性地铺开在餐桌上，俯身观察这些图片，寻找臭名昭著的“费城染色体”缺失的片段，结果发现了一种模式。22号染色体缺失的前端已经结合到别的地方，即9号染色体的顶端。而且9号染色体的一个片段也反过来连接到了22号染色体上。这种遗传事件被称为“易位”，就是染色体的两个片段突然调换了位置。

罗利检查了一个又一个CML病例。发现每一个病例的细胞里都有同样的易位。从冯·汉瑟曼和鲍维里起，癌细胞的染色体畸变就已经广为所知，而罗利的研究结果提出了更深刻的一点。癌症不是无序的染色体混乱，而是有规律的染色体混乱：在特定形式的癌症里，有特定而且相同的突变存在。

染色体易位可以把之前位于不同染色体上的两个基因融合在一起，形成被称为“嵌合体”的新基因，比如9号染色体的“头部”与13号染色体一个基因的“尾部”融合在一起。罗利推测，CML易位形成了这样一种嵌合体，但她不了解这种新型嵌合怪物的特性和作用，她只是证明了人类癌细胞可能存在一种新奇而独特的基因改变，凭借异常的染色体结构暴露行踪，后来人们发现这是一种致癌基因。



20世纪70年代早期，在加利福尼亚理工学院受训过的遗传学家阿尔弗雷德·克努森（Alfred Knudson）在休斯敦也“看到”了人类致癌基因，不过他是从另一个不同的角度。

罗利通过研究癌细胞染色体的形态结构使致癌基因形象化。克努森则修道式地专注于研究基因的功能。基因是遗传单位：它们把遗传特性一代一代地传递下去。克努森推断，如果基因引发了癌症，那么他可能会捕获到癌症的遗传模式，就像孟德尔曾通过研究豌豆花色和株高的遗传而掌握了基

因的理念一样。

1969年，克努森搬到了位于德克萨斯州的安德森癌症中心（MD Anderson Cancer Center），在那里，弗雷瑞克已经为儿童癌症建立起一个蓬勃发展的临床中心。克努森需要一种“模式癌症”，一种其内含的遗传模式会揭示出致癌基因是如何发挥作用的遗传性的恶性肿瘤。他很自然地选择了成视网膜细胞瘤，这种古怪罕有的眼癌是德·戈维亚在巴西发现的，具有在同一家族中世代遗传爆发的显著趋势。

成视网膜细胞瘤是一种特别残酷的癌症，不仅由于它攻击儿童，还由于它攻击的是童年时期最为重要的器官：这种肿瘤长在眼睛里。有些受害的孩子在周围的世界开始变得模糊不清时被确诊，也有些孩子会在照片里意外地被发现癌症，当患儿的眼睛被照相机的闪光照亮时会发出像灯下猫眼般诡异的光，暴露藏在晶状体后面的肿瘤。如果不予以治疗，肿瘤会从眼眶慢慢向后蔓延到视神经，然后爬进大脑。主要的治疗方法就是用高剂量的伽玛辐射灼烧肿瘤，或者进行外科手术摘除眼球，留下一个空荡荡的眼窝。

成视网膜细胞有两种不同的变异型，一种是遗传的“家族性”类型，另一种是偶发型。德·戈维亚已经鉴定了这种家族性类型。患有这种家族性或遗传性类型疾病的孩子，可能有很明显的家族病史，父亲、母亲、表亲、兄弟姐妹和亲属都患有此症，而且通常双眼都长出肿瘤，就像德·戈维亚在里约的那个病例一样。但肿瘤也会出现在没有家族病史的孩子当中。患有偶发型的孩子没有任何家族病史，而且通常只长在一只眼睛里。

这种遗传模式引起了克努森的兴趣，他想知道是否可以用数学分析辨别出偶发型和遗传性在发展过程中存在的细微差异。他进行了最简单的实验：把偶发型病童分到一组，遗传性的分到另一组。然后克努森仔细查看了他们的旧病例，把这两组的发病年龄列成表格，绘制出两条曲线。有趣的是，他发现这两组患者发病“速度”不同。遗传性成视网膜细胞瘤，癌症发作迅速，一般出生后2～6个月就被诊断出来。偶发型成视网膜细胞瘤通常在出生后2到4年才会出现。

为什么同样的疾病在不同的孩子中有不同的发展速度？克努森运用从物理学和概率论中借鉴的数字和一次方程式，在这两组中建立了癌症的发展模型。他发现数据符合一种简单的模式。在遗传性成视网膜细胞瘤患儿中，形成癌症只需要一个基因变化，而在偶发型患儿中则需要两个基因变化。

这又带来了另一个令人费解的问题：为什么引发家族性的癌症只需要一个基因改变，而在偶发型里则需要两个基因改变？克努森领悟到一个简洁的解释。他回忆说：“2是遗传学家最喜欢的数字。”每一个正常人体细胞的

每条染色体都有两个副本，因此每个基因也有两个副本。每一个正常细胞肯定有两份正常成视网膜细胞瘤基因Rb的副本。克努森推断，要发展偶发型成视网膜细胞瘤，两份Rb基因都必须因变异而去活，因为同样的细胞中要积累两个独立的突变，才会在年龄稍长后发病。

与此不同的是：遗传性成视网膜细胞瘤的患儿天生就有一个有缺陷的Rb基因。在他们的细胞里，已有一个基因副本存在缺陷，只需要一个额外的基因突变，细胞就能感受到这种变化，并开始分裂；因此这些孩子容易患癌症，而且他们的癌症发展更迅速，形成了克努森在统计图形里看到的“快速”的肿瘤。克努森把这一套解释称为癌症的二次突变假说。对于某些致癌基因，刺激细胞分裂而引发癌症需要两次突变的“打击”。

克努森的二次突变假说是对成视网膜细胞瘤遗传方式的一个有力说明，但是乍看之下，它似乎不符合癌症最初分子上的解释。回想一下，src基因只需要一个单一的激活副本就能开启不受控制的细胞分裂。克努森的基因需要两个。为什么src发生单一的突变就足够激发细胞分裂，而Rb需要两个？

答案就在于两种基因的功能不同。src在细胞分裂中激活了一项功能。正如雷·埃里克松和花房秀三郎所发现的，src的突变合成了一种不能遏制自己的功能的细胞蛋白，一种不知满足、极度活跃的激酶，它超速运作，激发永久的细胞分裂。而克努森的Rb基因执行着相反的功能；它抑制细胞增殖，而正是这样一种基因的失活（凭借二次突变打击）引发了细胞分裂。因此，正如克努森所称，Rb是一种癌症抑制基因，与src的功能相反，它是“抑癌基因”。

他写道：“这两类基因显然在儿童癌症的根源里至关重要。一类是致癌基因，通过反常的或高亢的活动发挥作用……另一类是抑癌基因（或曰肿瘤抑制基因），在肿瘤形成时是隐性的，当其两个正常的副本被改变或除去时，就会产生癌症。有些人在种系中携带着这样一种突变，体细胞只需要一次突变，就很容易受肿瘤影响。有些孩子种系里尽管没有携带这种突变，也会由于两次体细胞突变而患上肿瘤。

这是一个精彩的、单纯从统计推理中得出的十分机敏的假说。克努森并不了解他幻想出的抑癌基因的分子特性，也从来没有通过观察癌细胞去“看”这些基因；他从未进行过生物学实验来捕获Rb。像孟德尔一样，克努森只是从一种统计的角度解释他的基因。他说他推测出了它们的存在，“就像看到树的摇动，就知道风来了”。



20世纪70年代晚期，瓦缪斯、毕晓普和克努森开始通过把致癌基因和抑癌基因的协调作用结合在一起，来描述癌细胞的核心分子畸变。克努森提出，癌基因可以分成两类。“正面”基因，比如src，是正常细胞基因突变的激活体。但是在正常细胞中，只有当细胞接收到相应的生长信号时，这些基因才会促进细胞分裂。在突变类型中，这些基因被迫进入永久的极度活跃状态，引发了不受控制的细胞分裂。运用毕晓普的类比来说，激活的原癌基因就像车上被卡住的油门一样，被油门卡住的细胞在细胞分裂的小路上横冲直撞，有丝分裂无法停止，持续不断地分裂再分裂。

“负面”基因，比如Rb，可以抑制细胞分裂。在正常细胞中，这些抑癌基因或者说肿瘤抑制基因为细胞增殖提供“刹车”，当细胞接收到相应的信号时停止细胞分裂。在癌细胞中，这些刹车发生突变后已经失活了。再次借用毕晓普的类比，在没有刹车的细胞里，找不到有丝分裂“停车”的信号。于是，细胞再一次地罔顾所有的停止信号，进行分裂并且一直分裂下去。

两种异常状态，激活的原癌基因和失活的肿瘤抑制基因（“油门卡住”和“刹车失灵”），都代表了癌细胞中核心分子的缺陷。毕晓普、克努森和瓦缪斯都不知道究竟多少这样的缺陷最终引发了人类的癌症，但他们认为，正是这些缺陷的汇集触发了癌症。

冒险性预测

他们只能看到自己或者彼此的影子，由火光映射在山洞的另一面墙上。

——柏拉图（Plato）

科学哲学大师卡尔·波普尔（Karl Popper）创造了“冒险性预测（risky prediction）”一词来描述科学家验证未经证实的理论的过程。波普尔提出，好的理论会产生有风险的预测。它们冒着不会发生，或被证明是错误的真正风险，预言某个意料之外的事实或事件。如果这个意料外的事实被证明是真的，或者事件真的发生了，理论就赢得了可信度和稳健性。牛顿以对万有引力的理解准确地预言了1758年哈雷彗星的返回，他的重力理论也得到了最引人注目的验证。爱因斯坦的相对论，在1919年通过观测到来自遥远星球的光线由于太阳的质量而发生了“弯曲”，一如该理论的方程式里所推测的那样，被证明是正确的。

20世纪70年代晚期，瓦缪斯和毕晓普提出的癌变学说也产生了至少一个这样的“冒险性预测”。他们已经证明了致癌基因的前体（原癌基因）存在于所有的正常细胞中，并且在劳斯肉瘤病毒里找到了src原癌基因被激活的版本。他们还提出这种内部基因的突变引发了癌症。但是，他们仍缺少一个关键的证据。如果瓦缪斯和毕晓普是正确的，那么这种原癌基因的突变体一定存在于癌细胞中。可是直到目前为止，虽然其他科学家已经从逆转录病毒里分离出各种各样的致癌基因，却仍没有人从癌细胞中分离出激活的、突变的致癌基因。

正如癌症生物学家罗伯特·温伯格所说：“分离这样一种基因，就像走出一个阴影密布的洞穴……先前科学家只能间接看到致癌基因，现在却能看到鲜活的基因活在癌细胞里。”

罗伯特·温伯格尤其想从阴影中摆脱出来。在一个大病毒学家的时代，他经受了成为一名病毒学家的训练：60年代，他在索尔克研究院（Salk Institute）杜尔贝科的实验室工作，从猴病毒中分离DNA研究它们的基因。1970年，当特明和巴尔的摩发现了逆转录酶时，温伯格仍然在工作台上，辛苦地纯化从猴病毒中提取的基因。六年后，当瓦缪斯和毕晓普已经公布发现细胞src时，温伯格一如既往地在病毒中提纯DNA。他感觉自己好像落入了一片永恒的阴影，周围名人环绕，自己却默默无名。逆转录病毒革命带着所有的神秘和奖赏悄悄地离他而去。

1972年，温伯格搬到麻省理工学院，在与巴尔的摩实验室几门之隔的一间

小实验室里研究致癌病毒。他说：“系主任认为我完全是个傻瓜，一个乖傻瓜，一个努力工作的傻瓜，但仍然是傻瓜。”温伯格的实验室在学院死气沉沉的荒凉角落，一栋60年代野兽派风格的建筑里，整栋楼共用一部嘎嘎作响的电梯。查尔斯河已经远到从窗户看不见了，但又近得在冬天里吹来阵阵寒风，穿透四方庭院。大楼的地下室通过隧道连到一个不通风的房间里，那里是给其他实验室配制钥匙和修理机器的地方。

实验室，也可以成为一台机器。在科学界，与其说这是赞赏之词倒不如说是贬低之语：一个效率高、运转快、技术完备的实验室就像一支机器人管弦乐队，虽然能奏出音调完美的曲子，但终究不是音乐。到20世纪70年代中期，温伯格已经在同事中颇具声望，大家认为他是一位谨慎认真、技术高超的科学家，只是缺少引导。温伯格感觉到自己的工作停滞不前，他需要的是一个简单明确的问题。

1978年2月的一个早晨，波士顿迎来了那场恶名远扬的暴风雪，温伯格等来了清晰的问题。在上班的路上，公共交通已经瘫痪。温伯格戴着一顶橡胶帽，穿着雨鞋，决定走过狂风大作的朗费罗大桥，从家里赶往实验室，他缓慢地在雪泥中挪动着脚步。漫天大雪完全遮盖了风景，吸收了所有的声音，在内心创造出一种静谧、催眠般的感觉。当温伯格穿过结冰的河流时，他想到了逆转录病毒、癌症和人类癌基因。



温伯格知道，这么容易分离并确认src是一种致癌基因，是因为劳斯肉瘤病毒仅有四个基因，在逆转录病毒的基因组里，致癌基因几乎触手可及。癌细胞则恰恰相反，有大约两万个基因。在这么多的基因中寻找致癌基因，希望渺茫。

但致癌基因顾名思义有种特质：它可以激发正常细胞进行无限制的细胞分裂。特明已经在他的培养皿实验中，利用这种性质诱导细胞形成了“细胞病灶”（foci）。温伯格在思考致癌基因时，也不断地回顾这种特征。

温伯格推测，癌细胞的两万个基因中绝大多数应该是正常的，只有少数是突变的原癌基因。现在假设可以把癌细胞中所有的两万个基因不论好坏美丑全部转移到两万个正常细胞中，让每一个细胞都获得一个癌细胞的基因。那么正常的没有突变的基因，基本不会对细胞产生影响，但偶尔有一个细胞会获得致癌基因，然后受到信号刺激，开始无穷无尽地生长繁殖。复制10次后，这些细胞会在培养皿上形成很小的一簇；分裂12次后，小簇会形成一个可见的“细胞病灶”，癌症就被萃取成了这种原始、基本的形式。

这场暴风雪是对温伯格的洗礼：他终于摆脱了逆转录病毒。如果癌细胞内存在激活的致癌基因，那么把这些基因转移到正常细胞里，就应该诱导这些正常细胞分裂增殖。数十年来，癌症生物学家已经凭借劳斯肉瘤病毒将激活的src引入细胞中，从而激发了细胞分裂。但温伯格绕开了劳斯的病毒，他要确定致癌基因是否可从癌细胞直接转移到正常细胞中。走下大桥，雪花依然围着他飞舞，他发现自己站在一个无人的十字路口，只有一闪一闪的交通灯。他穿过路口，直奔癌症中心。



温伯格首先面对的挑战是技术上的：怎样才能从癌细胞中，把DNA转移到一定数量的正常细胞中呢？幸运的是，在那停滞不前的十年里，他已经在实验室里辛苦地练就了熟练的技能。他选择的DNA转导法从癌细胞DNA的提纯开始，数克DNA从稠密丛毛状像凝乳的悬浮细胞提取物中沉淀出来。然后把它们剪成上万个片段，每一个片段带有一或两个基因。要把DNA转移到细胞中需要一个载体，一种能将DNA塞入细胞内部的分子。温伯格在这里变了一个戏法。DNA能与化学物质磷酸钙盐结合，形成极小的白色微粒。这些粒子在被细胞吸收的同时也吸收了结合在磷酸钙上的DNA片段。这些DNA和磷酸钙的微粒被洒在培养皿中生长的正常细胞的表面，像白色雪花飞舞萦绕的玻璃雪球，生动再现了温伯格在波士顿联想过的基因暴风雪。

当DNA暴风雪被洒在细胞上，并被它们吸收转化时，温伯格就预见了一个简单的实验。获得致癌基因的细胞会开始放纵地生长，形成细胞病灶。温伯格将分离这种细胞病灶，提纯那些诱导了增殖的DNA片段，以此就能获得一个真正的人类致癌基因。

1979年夏天，温伯格实验室的研究生施嘉和（Chiaho Shih）开始设法在15种不同的小鼠癌细胞中快速找出使正常细胞产生细胞病灶的DNA片段。施嘉和干脆利落、深藏不露、脾气急躁，是个难以琢磨的人，他常常偏执于自己的实验。他也很固执：同事们记得，当他与温伯格意见不一致时，就会故意加重自己的口音，假装听不懂英语，但平时他能轻松自如地运用。施嘉和还是一个天生的完美主义者。他在实验室里从前辈那里学到了DNA转染技术，但更重要的是，他对细胞有一种本能的直觉，类似于园丁对正常生长与异常生长的直觉。

施嘉和在培养皿中培养了大量正常细胞，每周从他的癌细胞板上提取基因洒在正常细胞上。实验室里堆积了一盘又一盘转染的细胞。就像温伯格在河上步行时得到的灵感一样，施嘉和也很快发现了一个重要的初步结果。他发现，转移小鼠癌细胞中的DNA到正常细胞，总会在正常细胞里形成细胞病灶，证明通过这种方法可以找到致癌基因。 ①

温伯格和施嘉和既兴奋又困惑，进行了一次更大胆的改良实验。到目前为止他们一直用小鼠的癌细胞提取DNA。现在他们要改变策略和试验的物种，转向人类癌细胞。温伯格回忆说："既然我们要这么辛苦才能捕捉到一个真正的致癌基因，我们认为不如直接在真正的人类肿瘤中捕捉它。"施嘉和到达纳-法伯癌症研究所，带回了由死于膀胱癌的老烟民厄尔·詹森（Earl Jensen）身上取出的癌细胞系。来自这些细胞的DNA被剪切成片段，然后转染到正常细胞系里。施嘉和在他的显微镜下，检查一盘又一盘的细胞病灶。

实验又一次成功了。就像小鼠癌细胞系一样，培养皿中出现了明显的、失去抑制的细胞病灶。温伯格推动施嘉和去找到可以将正常细胞转变成癌细胞的准确基因，赶着分离和鉴定第一个人类本身的致癌基因。

温伯格很快发现这场比赛还有其他的竞争者。在城市另一端的法伯研究所，特明从前的学生杰夫·库珀（Geoff Cooper）也证明了来自癌细胞的DNA可以诱导细胞的转化，同样的还有在纽约的美国冷泉港实验室的迈克尔·维格勒（Michael Wigler）；在国家癌症研究所默默无闻的西班牙研究员马里亚诺·巴巴西德（Mariano Barbacid）也发现了来自另一种癌细胞系的DNA片段能转化正常细胞。1981年深冬，四个实验室都开始向终点冲刺。次年早春，分别找到了它们搜寻的基因。

1982年，温伯格、巴巴西德和维格勒各自发表了他们的发现，并对结果进行了比较。这是一个出乎意料的强有力的汇聚：三个实验室都从各自的细胞中分离出了相同的DNA片段，包含一种称为ras的基因 ② 。像src一样，ras也是所有细胞中都存在的一种基因，此外，同src一样，正常细胞中的ras基因和存在于癌细胞中的ras基因，在功能上截然不同。在正常细胞中，ras基因要转译一种被严格控制的蛋白质，这种蛋白质就像一个被精心调好的开关一样，可以"开启"和"关闭"。 正如瓦缪斯和毕晓普的预测：ras基因在癌细胞中发生了突变，尔后编码出一种疯狂活跃的被永久地锁定在"开启"位置的蛋白质。这种突变体蛋白质不可遏止地产生一种信号促使细胞分裂，并且持续分裂。ras就是人们长期寻觅的人类"本身的"致癌基因，它终于活生生地在癌细胞中被捉到了。温伯格写道："一旦我们克隆了癌症基因，世界就会在我们脚下。"对致癌作用的新见解和新的治疗进展，就会接踵而来。然而，就像温伯格后来写道那样："这完全是一个美妙的白日梦。"



1983年，温伯格从癌细胞中提纯出突变的ras的几个月后，雷·埃里克松因在src基因活动和功能方面的研究成果前往华盛顿，接受享誉全美的通用汽车奖。同时获奖的还有改善了白血病治疗方法的汤姆·弗雷。

这是一个辉煌灿烂的夜晚。在华盛顿宴会厅举办了一场高雅的烛光晚宴，然后是贺词和敬酒。科学家、医生和政界，包括许多从前的拉斯克派 ③ 在内，全都聚集在铺着亚麻桌布的桌旁。话题不时地转向致癌基因的发现和有疗效的化疗法的发明。但这两个话题似乎发生在彼此封闭孤立的不同星球，就像十多年前特明在休斯敦那场会议上的情况一样。弗雷因为治疗白血病而获奖，埃里克松则因为鉴定出重要致癌基因的功能而获奖，仿佛这两个奖项颁给了两个毫不相干的工作领域。埃里克松回忆道："我不记得有临床医生热情地去与癌症生物学家接触，整合关于癌症这两极的知识。"癌症领域里病因和治疗各占半边天，不分彼此地接受了盛情款待，然后坐上各自的出租车，在夜色里分道扬镳。



ras的发现帮助癌症遗传学家完成了一项挑战：他们已经从癌细胞中提纯出突变的致癌基因。但它同时也开启了另一个挑战。克努森的"二次突变假说"也制造了一个危险的预测：成视网膜细胞瘤的癌细胞包含了两个失活的Rb基因副本。温伯格、维格勒和巴巴西德已经证明瓦缪斯和毕晓普是正确的。现在，必须有人通过分离出传说中的"肿瘤抑制基因"，并证明在成视网膜细胞瘤中该基因的两个副本都已失活，来肯定克努森的预测。

但是，这个挑战同时也带来了一个在概念上奇特的扭曲。肿瘤抑制基因本质上就是因为它们的缺席而发生效用的。致癌基因发生突变时，为细胞提供一种"开启"信号使其生长。而与此对应的是，当肿瘤抑制基因产生突变时，会清除细胞生长的一个"关闭"信号。温伯格和施嘉和的转染实验之所以成功，是因为致癌基因可以引发正常细胞不受控制地分裂，因此形成了细胞的"灶"。但抗癌基因被转染进细胞后，却不可能指望它生成细胞的"反灶"。温伯格写道："我们要如何才能捕捉到这些像幽灵一样躲在黑幕后面影响细胞的基因呢？"

20世纪80年代中期，癌症遗传学家已经看见成视网膜细胞瘤"黑幕"后面的阴影轮廓。遗传学家运用由珍妮特·罗利倡导的技术分析成视网膜细胞瘤癌细胞的染色体，证明了Rb基因"生活"在第13对染色体上。但是，一条染色体中包含了成千上万个基因。从这么巨大的基因集合中分离出单个基因，特别是一个只有失活时功能才会彰显的基因，似乎是一件不可能完成的任务。设备完善的大型专业实验室，包括韦伯斯特·卡夫尼（Webster Cavenee）在辛辛那提的实验室、布伦达·加利（Brenda Gallie）在多伦多的实验室和温伯格在波士顿的实验室，都在疯狂地寻找能分离Rb的方法。但是，这些努力都陷入了停滞。温伯格回忆："我们知道Rb住在哪里，但是我们不知道Rb是什么。"

从温伯格的实验室穿过查尔斯河，由眼科医师转行的遗传学家萨德·德里亚

（Thad Dryja）也加入了对Rb的搜寻。德里亚的实验室位于麻省医院眼耳科六楼。这家眼科医院以眼疾的临床研究而著名，被当地的医界同行戏称为“眼球”。但它在实验室的研究上却没什么名气。温伯格的怀特黑德研究所拥有最先进的技术力量，包括可以测定成千上万DNA样品序列的机器，还有可以深入细胞核心的高倍荧光显微镜。而“眼球医院”则与之形成了强烈的反差：它还骄傲于在涂漆的木橱窗里展示19世纪的眼镜和镜片，放任自流地落在了时代的后面。

同样，德里亚也不像是一位癌症遗传学家。80年代中期，他结束了在波士顿医院眼科的临床研究后，就到小镇另一头的儿童医院科学实验室研究眼疾的遗传。作为一名对癌症有兴趣的眼科医师，德里亚有一个明确的目标：成视网膜细胞瘤。但即使这位根深蒂固的乐观主义者在考虑搜寻Rb的时候也犹豫不决。“布伦达·加利和韦伯斯特·卡夫尼都停止了他们（克隆Rb）的尝试。这是一段缓慢的、令人沮丧的时光。”

德里亚带着一些关键性的假设开始寻找Rb。他知道，正常人类细胞每条染色体有两个副本（除了性染色体），分别来自父亲和母亲，总共有23对染色体，总数是46条。因此，每个正常细胞都有两个Rb基因的副本，分别位于第13号染色体的两个副本上。

假设克努森的“二次突变假说”是正确的，那么每一个眼部肿瘤应该在Rb基因上发生两次独立的失活性突变，每条染色体上分别发生一次。德里亚知道突变有很多种形式，可能是激活基因的DNA发生微小的改变，也可能是基因上巨大的结构缺失，延伸到染色体的很长一段。既然必定是Rb基因失活而引发成视网膜细胞瘤，因此德里亚推断：负责此事的突变很可能是一次基因删除事件。毕竟，要使基因瘫痪并失活，删除一大段可能是最快、最原始的方式。

德里亚怀疑，在大部分成视网膜细胞瘤中，Rb基因两个副本的两次缺失位于基因的不同部分。由于突变是随机发生的，两次突变恰恰位于基因同一区域的概率，类似于掷有一百个面的骰子出现两次六点一样难。通常其中一种缺失会“打击”基因的前端，而另一种可能“打击”后端（不管哪种情况，作用的结果是相同的——使Rb失活）。因此在大部分肿瘤中，这两次“打击”是不对称的，影响的是两条染色体上基因的两个不同部位。

但是，即使是百面的骰子被掷了很多次后，也会连续出现两次六点。德里亚认为很少会碰到一种肿瘤，两次突变恰好都删除了两条姐妹染色单体上基因的相同部分。如果发生这种情况，这段染色体会在细胞中完全缺失。如果德里亚能找到一种方法，可以鉴定成视网膜细胞瘤细胞中第13号染色体上完全消失的片段，他就能马上登陆Rb基因。这是最简单的战略：要找到功能缺失的基因，德里亚就要寻找结构上的缺位。

为了识别出这样一种缺失的片段，德里亚需要13号染色体的结构标记——被称为探针的小段DNA，沿着染色体的长度排成一条线。他可以利用瓦缪斯和毕晓普在20世纪70年代用过的“黏附”反应，对之稍作改动，运用这些DNA探针去探究：如果肿瘤细胞中存在DNA片段，它就会黏附；如果片段不存在，DNA探针就不会黏附，从而鉴定出细胞中缺失的片段。德里亚已经收集了一系列这种探针，但更需要的是他独有的资源：一个大型冷冻肿瘤储藏库。在两条染色体的Rb基因中找到一种共有的缺失，机会渺茫，所以他必须在大量的样品集合中测试，才可能找出一个。

这正是德里亚对抗多伦多和休斯敦的大型专业实验室所具有的优势。实验室的科学家很少会冒险去实验室外寻找人体样本。临床医生德里亚，则有满满一冰箱的样品。他带着收藏家那种童稚的欢喜说：“我着迷似地收藏肿瘤，在病人和医生中散布正在寻找成视网膜细胞瘤病例的消息。每当出现一个病例就会有人说‘把德里亚那个家伙叫来’，然后我就会开车或者坐飞机，甚至走路去拿样品，把它们带到这儿。我甚至记住了病人的名字。由于这种病在家族中出现，我会去他家拜访询问是否有兄弟姐妹或表亲患有成视网膜细胞瘤。有时，我甚至比医生还先知道（他们患有肿瘤）。”

德里亚周复一周地从肿瘤中提取染色体，然后在染色体中使用探针装置进行搜寻。如果探针结合了，它们通常会在胶质上发出信号；如果探针未找到目标，信号就是空白的。一天早上，德里亚来到实验室，把先前十几个筛选过的肿瘤印迹板对着窗户，从左到右一条条机械地看过去，就像一位读谱的钢琴家。突然，他在一个肿瘤中看到了一个空白区。他称为H3-8的探针在那个肿瘤的两条染色体中都缺失了。他感到一阵狂喜，但瞬间又陷入不安。“就在那一刻，我有了一种感觉，基因已经胜券在握。我已经在成视网膜细胞瘤上成功登陆。”



德里亚已经找到了肿瘤细胞中所缺失的一段DNA。现在，他需要在正常细胞中找到相对应的片段，从而分离出Rb基因。越接近尾声，越充满危险，德里亚就像一位处在极限的特技演员一样。他那只有一间房的实验室里，紧张的弦绷到了极致。他的基因分离技巧不足，资源有限。要分离这段基因，他需要寻求帮助，所以他又做了另一次冒险。他听说温伯格实验室的研究员也在寻找成视网膜细胞瘤基因。显而易见，此时他面临两个选择：要么与温伯格合作，要么尝试独自分离这个基因，然后完全输掉这场比赛。

温伯格实验室中设法分离Rb的科学家是史蒂夫·弗兰德（Steve Friend）。他是一位天性快乐、有专业造诣的分子遗传学家，聪明透顶且平易近人。曾经有朋友在聚会上随口向德里亚提起过他对Rb的兴趣。德里亚有日益充

盈的肿瘤样品库藏可供研究；与他不同的是，弗兰德收集了一批正常细胞——Rb基因完整无缺。弗兰德的方法是找到存在于正常视网膜细胞中的基因，然后试着鉴定那些在成视网膜细胞瘤中的异常基因。这恰是与德里亚相对的逆向研究。

对德里亚来言，这两种途径的互补性显而易见。他已经鉴定出肿瘤中缺少的一段DNA。那么弗兰德和温伯格现在能把完好无缺保持全貌的基因从正常细胞中拉出来吗？他们规划了两个实验室可能的合作方案。1985年的一个早晨，德里亚亲手攥着他的探针H3-8，几乎是一路跑过朗费罗大桥（如今这座桥已经成为癌形成研究的康庄大道），奔向弗兰德位于怀特黑德的实验室。

弗兰德做了一个快速实验来检测德里亚的探针。他再次利用了DNA的“黏附”反应，捕获并分离出附着于H3-8探针的正常细胞的基因。不出所料，分离出的基因“生活”在第13号染色体上。当德里亚在他的肿瘤样品储藏库中进一步测验候选基因时，发现了完全符合克努森十多年前所假设的事实：成视网膜细胞瘤细胞的两个基因副本都发生了失活——两次打击，而正常细胞基因则含有两个正常副本。弗兰德分离出的候选基因无可争议地就是Rb。

1986年10月，弗兰德、温伯格和德里亚在《自然》上发表了他们的结论。这篇文章是对温伯格ras论文阴阳之说的完美补充，分离了激活的原癌基因（ras）和鉴定出抑癌基因（Rb）。温伯格写道：“十五年前，克努森表明至少需要两个遗传事件才能引发肿瘤的形成，从而为研究成视网膜细胞瘤的肿瘤形成提供了理论基础。我们已经分离出明显可以代表这类肿瘤抑制基因之一的（人类基因）。”

Rb在正常细胞中做什么仍然是一个未解之谜。人们发现，Rb的名字完全是一个误称。Rb（成视网膜细胞瘤基因）不仅在罕见的儿童眼部肿瘤里发生突变。90年代初期，科学家在其他癌症检测上测试德里亚、弗兰德和温伯格所分离出的基因时，发现Rb在成年人的肺部、骨骼、食道、乳房和膀胱癌中广泛地产生突变。Rb像ras一样，几乎出现在每一个分裂的细胞中，而且它在大量的恶性肿瘤中失活，因此，称其为“成视网膜细胞瘤基因”极大地低估了这个基因的影响力、深度和威力。

“成视网膜细胞瘤基因”编码一种同名的Rb蛋白质，它有一个很深的分子“袋”，主要作用是连接一些其他的蛋白，然后把它们紧紧地密封在那个袋子里，防止它们激活细胞分裂。当细胞决定分裂时，它会给Rb加上磷酸基团标签（一种可以使基因失活的分子信号），然后迫使蛋白质释放它的伙伴。因此Rb充当了细胞分裂的守门人，每次细胞分裂被激活时，它就打开一连串重要的分子闸门，当细胞分裂完成时再立刻关闭它们。但Rb的突

变钝化了这种功能，致使癌细胞感知其闸门永久开启，因此持续分裂。



对ras和Rb这两个致癌基因和抑癌基因的克隆，是癌症遗传学上扭转乾坤的时刻。1983年到1993的十年间，在人类癌症中许多其他致癌基因和抑癌基因（肿瘤抑制基因）很快被鉴别出来：myc、neu、fos、ret、akt（都是致癌基因），和p53、VHI、APC（都是肿瘤抑制基因）。致癌基因的偶然载体逆转录病毒被抛到九霄云外。人们认识到，瓦缪斯和毕晓普关于致癌基因是被激活的细胞基因的理论，对许多形式的癌症是广泛正确的。而且二次突变假说，也就是肿瘤抑制基因是两条染色体都需失活的基因这一假说，也被证实在癌症中是普遍适用的。癌发生的一个通用理论框架逐渐清晰起来。癌细胞是破损、失常的机器。致癌基因是卡住的油门，而失活的癌症抑制基因则是失灵的刹车④。

20世纪80年代晚期，另外一系列过去的研究起死回生，进一步发现了与癌症相关的基因。从1872年德·戈维亚报道巴西家族眼部肿瘤开始到现在，遗传学家又发现了一些疑似携带癌症基因的家族。这些家族的故事承载着一个熟悉而悲惨的魔咒：癌症世代纠缠着他们，在父母子孙中一再出现。在这些家族史里有两个很突出的特点。首先，遗传学家发现每个家庭的癌症类型是有限的，而且往往是一成不变的：结肠癌和卵巢癌会在某一家族呈现家族性遗传；乳腺癌和卵巢癌则在另一个家族中遗传；恶性毒瘤、白血病和神经胶质瘤会在其他家庭中遗传。其次，相似的形式常常在不同的家族中再现，说明有共同的遗传综合征。在林奇综合征⑤家族，代代都会一再出现结肠癌、卵巢癌、胃癌和胆癌。在佛美尼综合征家族，则有反复发生的骨骼和内脏的恶性肿瘤、白血病和脑瘤。

20世纪80年代和90年代，癌症遗传学家运用强大的分子遗传学技术，克隆并鉴定出一些与癌症相关的基因。这些家族性的癌基因中，有很多是肿瘤抑制基因，如Rb，尽管偶尔也会发现致癌基因。大多数这种综合征候群十分罕见。但偶尔遗传学家也会发现癌症易感基因的改变在一般人群中十分常见。这当中最惊人的可能就是BRCA-1，这种基因使人有强烈地倾向患上乳腺癌和卵巢癌，它是由遗传学家玛丽·克莱尔·金（Mary Claire-King）首先提出的，然后最终由马克·什科尔尼克（Mark Skolnick）团队在麦利亚德基因科技制药公司（Myriad Genetics）克隆出来。在选中的人群中，高达1%的妇女有BRCA-1（我们会在后面文章中提到），使之成为已发现在人类身上最常见的癌症相关基因之一。

到90年代早期，癌症生物学的这些发现终于跨越了裴顿·劳斯的鸡肿瘤和真正的人类癌症之间的鸿沟。但是，纯粹主义者仍在抱怨。罗伯特·科赫那执拗的幽灵仍然纠缠着癌症的遗传理论。科赫制定的法则提出，一种作用物

要被确定为某一疾病的“病因”，它必须符合三个条件：（1）存在于患病的有机体内；（2）可以从患病有机体中被分离出来；（3）当从患病有机体中被转移到第二个宿主时，可以重新形成疾病。致癌基因已经具备了前两个条件，它们存在于癌细胞，而且可以从癌细胞中被分离出来，但还没有人证明癌基因本身能自行制造出动物体内的癌症。

20世纪80年代中期，癌症遗传学家做了一系列卓越的实验达到了科赫的最终标准。1984年，研究干细胞的生物学家发明了一种新技术，可以向早期小鼠胚胎中引入外源性基因，然后由这些改造过的胚胎生出活的小鼠。这使他们制造出 “转基因小鼠”，就是有一个或多个基因被人为地永久修改了的小鼠。癌症遗传学家抓住了这个机会。首先转移到老鼠体内的基因包括一种在淋巴癌细胞中发现的致癌基因c-myc。

哈佛大学的菲利普·莱德（Philip Leder）团队通过运用转基因小鼠技术，改变了小鼠的c-myc基因，但他们做了一点调整：他们很聪明地确保了该基因只在小鼠的乳腺组织里过度表达。（myc不能在所有的细胞中都被激活。如果myc在胚胎中被永久激活，胚胎会变成一个过度增生的细胞球，因未知的机制纠结而死。活鼠中激活myc的唯一方法就是把活化作用限制在只能发生在一个细胞子集中。因为莱德的实验室正在研究乳腺癌，所以他选择了乳腺细胞。）莱德用通俗的语言把他的小鼠称为肿瘤鼠（OncoMouse）。1988年，他成功地申请了肿瘤鼠的专利，使它成为历史上第一种获专利保护的动物。

莱德预测他的转基因老鼠会突发癌症，但令他惊奇的是，肿瘤鼠只萌发了相当“微小”的癌症。尽管已经在小鼠的染色体中植入了很凶猛的致癌基因，可是它们只形成了很小的单侧乳腺癌，而且是直到生命晚期才出现的。更出人意料的是，莱德的小鼠通常只在怀孕后生成癌症，表明乳腺细胞实现完全转化严格依赖激素等的环境影响。莱德写道：“活跃的myc基因似乎并不足以导致发展出这些肿瘤。否则，我们应该看到五只小鼠全部长出两侧的（乳腺）腺体的肿瘤。然而，我们的结果显示至少还需要另外两个条件。其中一个可能是更进一步的转化事件；另一个初步研究显示似乎是一个与怀孕相关的激素环境。”

为了检测其他致癌基因和环境刺激的作用，莱德创造了第二种肿瘤鼠。在这种鼠体内，两种激活的原癌基因ras和myc被植入染色体内，在乳腺细胞中被表达。几个月内，多发性肿瘤在这些老鼠的乳腺中萌发起来，对怀孕的激素环境的要求有所降低。但只有一些明显的癌症克隆在ras-myc小鼠中出现。每只小鼠都有数百万的乳腺细胞具有激活的ras和myc，那些数百万的细胞每一个都被赋予了最强力的致癌基因，却只有几十个变成了真正的、存活的肿瘤。

即便如此，这仍然是一个里程碑式的实验：在一种动物身上，人为地制造了癌症。正如遗传学家克利夫·塔宾（Cliff Tabin）的回忆：“癌症遗传学已经跨入了一个新境界。它不只是在实验室里探究基因、通路和人造肿块，而是动物体内真正生长的肿瘤。”裴顿·劳斯长久以来对癌症原理的斥责之声——癌症从未通过改变一组特定的细胞基因而在活的生物体中产生，终于永远地平息了。

---

① 事实上，温伯格使用的“正常”细胞并不是完全正常的。它们已经被改变得适应生长，因此只要一个激活的致癌基因就能使它们完全进入转变后的生长。温伯格后来发现，真正的“正常细胞”需要几个基因突变才能发生转变。

② 事实上，像src一样，早些时候ras也已经在致癌病毒中被发现。这再次强调了这些病毒在揭示内源致癌基因机理方面的惊人能力。

③ 1971年《国家癌症法案》颁布之后，拉斯克派在很大程度上被解散了。玛丽·拉斯克仍然涉足科学政策，但是已经不再如60年代那样掌控呼风唤雨的力量和能量。

④ 管癌症并非都是由病毒引起的，但某些病毒会引起特殊的癌症，比如人乳头状瘤病毒（HPV）会引起宫颈癌。20世纪90年代驱动癌症的机理被解开后，结果证明HPV是使 Rb和p53失活的信号，这也强调了即使是在病毒引发的癌症中，内源性基因也很重要。

⑤ 由肿瘤学家亨利·林奇（HenryLynch）率先在一个内布拉斯加的家族中描述出这种综合征。

癌症的标志

我不想借着我的作品不朽，我希望通过不死而永生。

——伍迪·艾伦（Woody Allen）

哈佛医学院楼上的动物饲养园里，菲利普·莱德的肿瘤鼠在笼子里来回跑动，它小小的腰身却担负着重大的使命。小鼠象征着癌症遗传学的成熟：科学家已经通过在一种动物体内人工操纵ras和myc两种基因制造了真正的、活的肿瘤（不只是培养皿中抽象的、缺乏活力的细胞病灶）。然而，莱德的实验对癌的起源提出了进一步的问题。癌症不只是机体内的一颗肿块，而是能转移、进化、侵入器官、破坏组织、抵抗药物的疾病。两种有效的原癌基因的激活，并不能概括小鼠每个细胞中癌症的全部综合征。癌症遗传学虽然对癌症起源有了很多启发，但显然还有很多疑问有待解决。

如果两个致癌基因不足以产生癌症，那么究竟需要多少激活的原癌基因和失活的肿瘤抑制基因才能产生癌症？需要哪些遗传的步骤，才能将正常细胞转变成癌细胞？对于人类癌症，这些问题无法通过实验来解决。毕竟不能主动地“创造”人类癌症，追踪基因的活化和失活；不过，这个问题可以回顾性地得到解答。从1988年开始，巴尔的摩霍普金斯大学医学院的医师兼科学家伯特·福格尔斯坦（Bert Vogelstein）利用人体标本描述启动癌症所需要的基因变化数目。福格尔斯坦投入了近20年的时光全神贯注于这个有多种化身的疑问。

福格尔斯坦受到乔治·巴帕尼古拉和奥斯卡·奥尔巴赫20世纪50年代观察结果的启发。他们虽然研究不同的癌症，但都注意到癌症不会从正常细胞里直接出现。相反，癌症的产生通常很缓慢，经历了完全正常的细胞和彻底的恶性肿瘤细胞之间不连续的过渡阶段。在宫颈癌发展为强烈的侵袭性癌症之前的数十年，在那些刚开始迈出可怕的第一步的组织中，就可以观察到没有侵袭性的癌前细胞形成的涡旋（在癌症扩散前辨识并根除这种恶化前的阶段，是宫颈涂片技术应用的基础）。同样，奥尔巴赫也注意到，早在肺癌出现之前，吸烟者的肺中就能看到癌前细胞。人类结肠癌在它的发展进程中，也经历了缓慢而不连贯的变化，从一种被称为“腺瘤”的非侵袭性癌前病变，到被称为“侵袭癌”的具有高度侵袭性的末期状态。

福格尔斯坦选择了研究结肠癌这种演进进程（progression）。他收集了结肠癌各个阶段的患者样本，然后遴选出四种人类癌基因（致癌基因和肿瘤抑制基因），他分析了这四种基因 ① 在其样本中每一个癌症阶段的活化和失活。

了解每种癌症的异质性，可能会让人天真地以为每位病人的癌症都具有它自己的基因突变序列和它所独有的突变基因组。但福格尔斯坦在他的结肠癌标本中发现了显著一致的模式：通过许多标本和患者身上可以看出，癌症发展阶段的过渡与基因改变的过渡是平行发生的。癌细胞并不是随机地激活基因或者灭活基因。相反，从癌前阶段到侵袭性癌的变化遵循着十分严格且刻板的序列，精确匹配基因的活化与失活。

1988年，福格尔斯坦在《新英格兰医学杂志》中写道："这四种分子变异和肿瘤的临床演进相关联。"他提出："在肿瘤病变过程的早期，一个结肠细胞长得过大而不适合它周围的同伴，就会形成一个小的良性瘤。在（这些）细胞的生长过程中，往往会发生ras基因中的突变。最终肿瘤抑制基因遗失……这可能与腺瘤演变成癌有关。"

由于福格尔斯坦预选了他的四种基因，因此不能列举出癌症发展所需的基因总数（1988年可利用的技术尚无法实现这样的分析，他要等20年，才能等到使之有效的技术）。但他已经证明了重要的一点：这样的一种不连续的基因发展是存在的。巴帕尼古拉和奥尔巴赫已经说明了癌症的病理化转变是多重步骤的过程，从癌前病变开始，无情地进展到侵袭性癌症。福格尔斯坦证明癌症的基因演进也是一个多步的过程。

或许算是一种安慰。在1980年到1990年的十年里，人类基因组中惊现了大量的原癌基因和肿瘤抑制基因，最终统计大约有上百个，它们的丰富度引起了一个令人不安的问题：如果基因组中如此密集地散布这样无节制的基因，好像轻轻一按开关就能将细胞推向癌变，那么为什么人体不是每时每刻都突发癌症呢？

癌症遗传学家已经知道了这个问题的两个答案。第一，原癌基因需要通过突变来激活，而突变是小概率事件；第二，肿瘤抑制基因需要去活，但通常每个肿瘤抑制基因存在两个副本，因此需要两次独立的突变才能使它失活，这更是罕见。福格尔斯坦提供了第三个答案。他认为，任何一个单个的基因活化或者失活，只是癌变的第一步。癌症的进展是漫长而缓慢的，要经过很多基因里的多次重复突变。就遗传而言，我们的细胞并没有位于癌症深渊的边缘，而是在逐级分段地被拖向深渊。



当福格尔斯坦在描述癌症从一个基因突变到下一个基因突变的缓慢进程时，癌症生物学家则在调查这些突变的作用。他们知道，癌基因突变可以简单地分为两类：原癌基因的激活或肿瘤抑制基因的失活。尽管癌症的病理特点是紊乱的细胞分裂，但癌细胞并不只是分裂，它们在体内转移、破坏其他组织、侵入器官并拓展到很远的部位。为了了解癌症所有的综合

征，生物学家需要把癌细胞的基因突变和这些细胞复杂多面的异常行为联系起来。

基因编码蛋白质，而蛋白质往往像极小的分子开关一样，通过“开启”或“关闭”在细胞里激活或灭活其他蛋白质。因此，我们可以从概念上画出这种蛋白的图表：蛋白质A开启B，B开启C并关闭D，D开启E，以此类推。这种分子的连锁反应被称为蛋白质的信号通路。这种通路在细胞中保持活跃，把信号传进送出，从而使细胞能在它的环境中发挥作用。

遗传生物学家发现，原癌基因和肿瘤抑制基因处于这种信号通路的枢纽位置。比如ras激活一种叫做Mek的蛋白质，Mek启动Erk，这样通过一些中间步骤，最后促进细胞分裂。这个步骤被称为ras-Mek-Erk细胞信号传导通路，在正常细胞中被严格控制，从而牢牢地掌控细胞分裂。癌细胞中，激活的“ras”永不停歇地激活Mek，继而永久地激活了Erk，导致细胞分裂失去控制，这就是病理性有丝分裂。

不过活化的ras通路（ras→Mek→Erk）不仅会引起细胞的加速分裂，也会和其他通路相交叉，引起癌细胞一些其他的“行为”。20世纪90年代，在波士顿儿童医院，外科医生兼科学家犹大·福克曼（Judah Folkman）证明癌细胞中某些激活的信号（ras是其中之一）可以诱发临近的血管生长。肿瘤可以潜在地激发周围的血管网络，“获取”自己的血液供给，然后像葡萄一样围绕这些血管团簇生长，福克曼称这种现象为“肿瘤血管新生”（tumor angiogenesis）。

福克曼在哈佛的同事斯坦·考斯梅尔（Stan Korsmeyer）在癌细胞里发现了其他起源于突变基因的活化的通路，也会阻止细胞死亡，从而赋予癌细胞抵抗死亡的能力。其他通路使癌细胞获得运动性，即从一个组织向另一个转移。另有一些基因的连锁反应提高了细胞在逆境下的存活能力，使癌细胞可以经过血液侵入其他器官，而且不会被不适合它们存活的环境所排斥或破坏。

简言之，癌症的起源和整体都是基因性的。异常基因支配着癌症行为的各个方面。来自突变基因的异常信号造成的连锁反应在细胞中呈扇形分散，促进生存、加速生长、产生移动性、聚集血管、增强营养、吸收氧气——维持癌症的生命。

这些基因的连锁反应是机体正常情况下所采用的信号通路的明显扭曲。例如被癌细胞激活的“运动性基因”，正是当正常细胞需要穿过机体运动的时候所使用的基因（比如当免疫细胞向感染部位移动的时候）。肿瘤血管新生利用的通路，正是愈合伤口时形成血管所用的通路。没有什么是新发明的；没有什么是外来物。癌症的生活就是机体生活的再现；癌症的存在是

我们自身的病理写照。苏珊·桑塔格警告说，不要让疾病背负隐喻的重担。但这并不是隐喻，在癌细胞的分子核心所具有的超活跃性、生存力、好斗性、增殖力以及创造性，都是我们自身的翻版。



20世纪90年代早期，癌症遗传学家开始根据基因里的分子改变模拟癌症的起源。为了理解这个模型，让我们从一个正常细胞开始，它存在于一位40岁的消防设备安装工的左肺里。1968年的一个早晨，一块微小的石棉碎片被从设备上吹起，卡在了那个细胞的附近。他的身体对碎片产生了炎症反应，碎片周围的细胞开始疯狂地分裂，就像极小的伤口在设法愈合一样，一小团原始细胞衍生的细胞在此初现出来。

在那团细胞中有一个ras基因意外地发生了突变。这个突变激活了ras 。这个拥有突变基因的细胞被驱使着生长，比邻近的细胞长得更快，从而在最初的细胞团内又形成了一个细胞团。但它还不是癌细胞，而是已经部分启动分裂不受控制的细胞，即癌细胞的原始祖先。

十年过去了。这一小群ras突变细胞在无人察觉的情况下继续在肺的远端外围处增殖。这个工人吸烟，焦油中的致癌化学物质到达了肺的边缘，与那团ras突变细胞发生碰撞，团中有一个细胞的基因发生了第二次突变，激活了第二个致癌基因。

又过了十年。在第二团细胞团中的另一个细胞碰到了一束迷途的X射线，获得了另一次突变，这次灭活了一个肿瘤抑制基因，但该细胞的基因还有一个副本，所以这次突变几乎没有产生什么影响。但是到第二年，另一次突变灭活了肿瘤抑制基因的第二个副本，产生了一个“含有两个激活的致癌基因和一个失活的肿瘤抑制基因的细胞”。

最终，致命的进程上演了，破坏随之开始。现在，发生了四种突变的细胞开始过度增殖，超越它们的同胞们。随着细胞生长，它们获得了额外的突变，激活通路，使这些细胞更适应生长和存活。肿瘤中的一次突变刺激了血管的生长；由血液滋养的肿瘤发生另一次突变，使它即使在体内的低氧部位也能存活。

突变的细胞不断分裂产生细胞，再产生细胞。增强细胞移动性的基因在某个细胞中被激活。这个获得了移动性的细胞，可以转移穿过肺部组织进入血液。这种运动的癌细胞的后代获得了在骨骼中存活的能力，移动穿过血液后到达了骨盆的边缘，在那里它开始了另一轮生存、选择和侵略的循环，这意味着起源于肺部的肿瘤开始首次转移。

患者偶尔会喘不上气，总觉得肺的边缘有种刺痛的感觉。走路的时候，偶尔感到有东西在胸腔下面移动。又一年过去了，这种感觉与日俱增。他去看了内科医生，CT扫描显示一个环状的团块围绕着肺部的一根支气管，活组织切片结果显示是肺癌。一位外科医生检查了他和胸部的CT扫描结果，认为手术没有意义。那次就诊的三个星期后，病人又回到内科诊室，抱怨肋骨和臀部疼痛，骨骼扫描显示癌症已经转移到了骨盆和肋骨。

于是他开始静脉化疗。肺肿瘤的细胞有了反应。患者坚持熬过了一个艰难的多种细胞杀伤药物联用的疗程。但在治疗期间，肿瘤中的一个细胞却获得了另一种突变使它对用来治疗的药物产生了抵抗力。确诊七个月后，肿瘤复发遍布全身——肺部、骨骼和肝脏。2004年10月17日的早晨，他在波士顿一家医院的病床上靠麻醉剂陷入深度昏迷，在妻子和孩子们的陪伴中去世，享年76岁，死于转移性肺癌。当时，那一片石棉仍卡在他的肺部边缘。

我以一个假设的癌症故事开始，故事里的基因、致癌物和突变序列当然都是虚构的，但故事的主人公却是真实的。我在麻省总医院做癌症医学研习员期间，他是第一位在我的照料中去世的患者。

我说过，医学是从讲故事开始的。病人说故事描述疾病；医生讲故事了解疾病。科学述说它自己的故事解释疾病。致癌物引起内部基因的突变，引发细胞内连锁反应，然后发生突变、选择和存活的循环——这个关于癌症形成的故事，代表了我们对癌症诞生最有说服力的概述。



1999年秋天，罗伯特·温伯格在夏威夷参加了一个关于癌症生物学的会议。一天傍晚，他和另一位癌症生物学家道格拉斯·哈纳汉（Douglas Hanahan）一道散步，他们穿过低矮的黑色山脉的熔岩层，不知不觉走到一个火山口才停下来，开始进入主题。他们的谈话带着一丝失望。太长时间以来，癌症就像一个令人困惑的乱糟糟的大杂烩一样被人议论。肿瘤的生物特性被描述得各式各样，没有任何可信的组织描述，似乎没有组织规则。

然而，温伯格和哈纳汉却明白，先前20年的发现已经揭示出了深刻的规则和原理。洞察癌症的生物学家现在意识到，在癌症不可思议的异质性之下是行为、基因和通路的喧嚣。2000年1月，在他们步行去火山口的几个月之后，温伯格和哈纳汉发表了一篇标题为《癌症的标志》的文章，总结了这些规则。正是这篇充满雄心的里程碑式的文章，标志着近一个世纪之后的峰回路转，重回到鲍维里最初的“癌的单一病因”的观念：

“我们讨论了……控制正常人类细胞转化为恶性肿瘤的规则。我们认为，过去数十年的研究已经揭示了少数分子的、生化的和细胞的特性——后天获得的能力——这些人类癌症中大多数或者可能是所有类型所共有的特性。”

那么，温伯格和哈纳汉可以提出多少“规则”，来解释超过一百种的不同类型和亚型肿瘤的核心行为呢？这个问题的广阔性堪称大胆，但答案的简练性更胜一筹：只有六条。“我们认为，癌细胞基因类型的浩瀚目录就是细胞生理机能中六种核心机能的不同组合变换的形式，这六种机能联手催生了恶性生长。”

1. 生长信号的自给自足：由于致癌基因，例如ras或myc的活化，导致癌细胞获得了自主增殖（病理性有丝分裂）的能力。

2. 对抑制生长（抗增长）信号的不敏感性：癌细胞可以使肿瘤抑制基因失活，如成视网膜细胞瘤（Rb），通常能抑制生长。

3. 逃避细胞程序性死亡（细胞凋亡）：癌细胞能抑制和灭活引起细胞正常死亡的基因和通路。

4. 无限的复制潜力：癌细胞能激活特异性的基因通路，使它们代代增长永远不死。

5. 持续的血管新生：癌细胞通过肿瘤血管新生获得了从血液和血管里自给自足的能力。

6. 组织浸润和转移：癌细胞具有转移到其他器官、侵入其他组织并占据这些器官的能力，因此它们可以蔓延到身体各处。

值得注意的是，温伯格和哈纳汉写到，这六条规则并不是对癌症行为的抽象描述。导致这六种行为的很多基因和通路已经被实实在在地鉴定出来，比如ras、myc、Rb。现在的任务，是把对癌症深层生物学的病因理解与治愈癌症这一求索结合起来。

“有人可能会认为，对这种疾病起因和治疗的探索会在未来的30年继续延续大体上和近来非常相似的探索方式，就是继续让已经复杂得无法估量的科学文献进一步繁冗。但我们的期待与此不同：癌症问题的研究者将会从事一门与我们过去25年所经历的截然不同的科学。”

癌症科学机理上的成熟会创造出一种崭新的癌症医学，温伯格和哈纳汉设想：“有了对机理全面清晰的理解，癌症预测和治疗会变成一门理性科学，一门现在的执业者认不出来的科学。”在黑暗中徘徊了数十年的科学

家对癌症终于有了一个清晰的理解。医学的任务就是继续探索新疗法征服病魔。

---

① 1988年，人们只确切地知道一种基因 ras的身份。其他三种据揣测是人类抑癌基因，它们的身份后来为大家所知。

|第六部分|

我们真的在收获长期努力的成果了。

——1985年米歇尔·高曼（Michael Gorman）致玛丽·拉斯克

国家癌症研究所自1971年监督全美对癌症的研究和战斗以来，现在该为下一个十年树立一个雄心勃勃的新目标：研发新药物，即使不能治愈全部的主要癌症，也要为许多癌症提供终身治疗的新药物。打败癌症现在成为一个现实的理想，因为我们终于大致了解了癌症的遗传真相及它的化学特点。

——2009年，詹姆斯·沃森

力量越趋完美，就越难压制。

——传说为圣阿奎那（Saint Aquinas）所言

没有人徒劳无功

你见过吉米吗？……在全美或全世界，白血病或其他癌症的患儿有成千上万，吉米是其中之一。

——1963年吉米基金会的宣传小册子

1997年夏天，马萨诸塞州比尔里卡（Billerica）的一名女子菲利斯·克劳森（Phyllis Clauson）给达纳-法伯癌症研究所寄来一封信。她是代表法伯的吉祥物（吉米）寄出这封信的。这时，距离吉米查出患肠道淋巴瘤，从偏僻的缅因州来到法伯在波士顿城的诊所，已经过去了将近50年。人们以为吉米和那些病友一样，早在50年代就离开了人世。

事实并非如此。克劳森写到，吉米活得很好。吉米（艾纳·古斯塔夫森）是她的兄弟，在缅因州做卡车司机，有三个孩子。50年来，吉米的家庭保守了吉米的身份和他幸存下来的消息。只有西德尼·法伯知道这件事：每年冬天他都寄圣诞贺卡给吉米，一直到他本人在1973年逝世。几十年来，克劳森和她的兄妹每年都会向吉米基金会捐赠，但没有告诉任何人，募捐卡上呼吁捐赠的侧影是他们的兄弟。但是，50年过去了，克劳森的良知告诉她不能再继续保守这个秘密了。她回忆说："我不能再将吉米的故事藏在心里了。我知道，我必须在艾纳还活着的时候写这封信。"

克劳森的信差点被扔进垃圾桶。人们经常报道碰见了吉米，就像报道"碰见了猫王"一样频繁，没人当真；后来发现不过都是噱头。医生们告知吉米基金会的公关部，吉米幸存下来的可能性是零；关于吉米活了下来的所有宣称，都受到强烈的质疑。但克劳森的信件却包含着无法忽视的细节。她写到了1948年在缅因州的新瑞典收听拉尔夫· 爱德华兹的广播节目。她回忆起了自己的兄弟（吉米）在隆冬时通常花上两天时间去波士顿旅行，穿着棒球服耐心地躺在卡车的后坐上。

当克劳森告诉自己的兄弟已经寄出了这封信时，她发现他如释重负。她回忆说："他好像卸下了沉重的负担。艾纳是一个质朴的人。他保守秘密，是因为他不想自吹自夸。"（吉米说："我在报纸上看到有人说在某个地方发现了我；通常就会一笑置之。"）

吉米基金会业务拓展办公室的助理卡伦·康明斯（Karen Cummings）发现了克劳森的信。她立即意识到了这封信的重要意义。于是她联系了克劳森，进而又联系上了古斯塔夫森。

☆☆☆

几周之后的1998年1月，康明斯安排了和吉米的会面。那是一个寒风彻骨的冬日，清晨六点，在波士顿郊区购物中心外的卡车站，古斯塔夫森夫妇挤进了康明斯温暖的轿车内。康明斯播放了吉米1948年演唱的那支他最喜爱的歌曲的录音带：

带我去看棒球比赛，

带我跟大伙儿在一起。

给我买点花生和爆米花，

我不在乎是否回得了家。

古斯塔夫森听着自己的声音，热泪盈眶。康明斯和吉米的太太坐在车内，默默地泪流满面。

那个月的下旬，康明斯驱车赶到新瑞典。这是一座美丽至极的小城，有棱有角的简朴房屋点缀着自然的风景。城中的老人还能够回忆起古斯塔夫森到波士顿进行化疗的旧事。他曾经搭乘便车（轿车、卡车或者是货车），来往于小镇和沿海，任何人都会为他提供方便；是整个村庄的努力，拯救了一个孩子的生命。康明斯坐在古斯塔夫森的厨房里，古斯塔夫森缓慢地爬上楼，取回了一个纸盒，里面是一件已经破旧的棒球服，那是波士顿勇士队在爱德华兹电台广播的那个晚上送给吉米的礼物。康明斯不需要其他的证明了。

1998年5月，距离吉米从缅因州的小城长途跋涉到儿童医院去见那位穿着三件套西服、性格古怪、正统的医生几乎整整有50年了。现在，他胜利凯旋，回到了吉米基金会 ① 。他在儿童医院的病友早已被葬在了波士顿城中及周边的小墓地里。他们之中，有被顽固的白血病吞噬脾脏的桑德勒双胞胎，有坐在电视旁梳着辫子的金发女孩，还有患白血病的小珍妮。古斯塔夫森走进吉米基金会的大楼，迈上矮矮的长台阶，步入那个曾经有小火车穿越山洞的房间。患者、幸存者、护士和医生，簇拥着他。就好像重返现世的瑞普·凡·温克 ② ，他发现，现实难以理解，难以辨识。克劳森回忆吉米说："一切都变了，病房、患者、药品。"但最重要的是，存活率改变了。"艾纳记忆中的癌症病房是一个有很多帘子的地方；当孩子们状态好的时候，帘子是敞开的。但是，他们很快就会拉上帘子，而当帘子再次打开的时候，孩子就没有了。"

50年后，古斯塔夫森重回这里，回到了墙上绘着褪色卡通的长廊，他记忆中的那些帘子已经不见了。我们不可能知道吉米的幸存是因为手术还是因为化疗，或者是因为他的癌症本身就是良性的。但他的病例已经不重要

了，他的故地重返就是一种象征。吉米被动地被选为癌症患儿的代表，但是现在63岁的艾纳·古斯塔夫森作为一个超越癌症的偶像回来了。



意大利传记作家普利莫·利维（Primo Levi）在集中营里幸存下来，他穿过被战争炸毁的德国，回到都灵老家。他经常说集中营最致命的性质，就是它令人丧失了对营外生活的渴望。一个人的过去和现在，都被理所当然地抹杀了，在集中营里废黜了历史、身份和人格，但最令人恐怖的是它抹杀了“未来”。 利维写到，伴随这些抹杀而来的是道德和精神上的死亡，由此让囚禁的现状化为永恒。如果在集中营之外再无生存，那么，操纵集中营运行的扭曲逻辑就成为了生存的常态。

癌症不是集中营，但它与集中营一样具有毁灭的共性：它否定了在它自身之外和凌驾于它之上的所有生命的可能；它覆盖了生活的全部。病人的日常生活被它满满地占据着，以至于世界也随之消退。每一丝力量都拿来应对这种疾病。“如何克服它，成了我的魔怔。”记者马克斯·勒纳（Max Lerner）在写到自己的脾脏淋巴瘤的时候说，“如果这是一场搏斗，那么我必须用尽我所有的一切——知识和计谋，秘密的手段和公开的手段。”

对于卡拉而言，正处于化疗最糟糕的阶段，日复一日的“生存仪式”已经彻底遮蔽了关于长期生存的任何想法。我曾询问一位生了罕见肌肉瘤的女子她在医院之外的生活，她告诉我，她没日没夜地搜索因特网上关于这种疾病的消息。她说：“就算我人在医院外，心也在医院里。”诗人杰森·辛德（Jason Shinder）写道：“癌症是一个莫大的机会，让你的脸紧贴在你无法逃避的死亡的玻璃上。”但病人通过玻璃所看到的并不是癌症之外的世界，而是一个被癌症掌控的世界——就像在大厅里摆满了镜子，无休无止地把癌症反射在他们周围。

我也未能从这种强制性的全神贯注中幸免。2005年夏天，在我的研习期即将结束的时候，我迎来了生命中巨大的转折：我的女儿莉拉（Leela）出生了。莉拉面色红润，美丽如天使；她在一个温暖的夜晚诞生在麻省总医院，然后被裹在毯子里抱到了14楼的新生儿室。新生儿室在癌症病房正对面（两者的相对，并不是一种巧合。分娩是最不容易出现感染并发症的医学操作，因此，是化疗病房最安全的邻居。因为化疗病房里任何感染都可能造成致命的灾难。在医学上，这两类病房的并列完全出于功能性的考虑，但也同样具有深远的含义）。

我很想像大多数父亲那样，陪伴在妻子的身边，等待女儿诞生那奇迹般的一刻。但事实上，我像一名外科医生一样穿着医生袍、戴着手套，面对眼前蓝色的无菌布单，手持一支长长的针筒，随时准备来收获从脐带中涌出

的褐红色血细胞。当我剪断脐带的时候，我一部分角色是父亲，另一个角色是肿瘤医生。脐带血是已知最丰富的成血干细胞来源之一。这种细胞可以被储藏在冷库中，用于在未来治疗白血病的时候，进行骨髓移植。但这种极其可贵的资源往往在分娩后，被冲入医院的下水道。

助产士大惑不解；产科医生是我的一位老友，他开玩笑地问我是否停止了思考工作。但是我深深地沉浸在对血液的研究中，忽略了自己的本能。走廊的另一边，就是骨髓移植室，我曾为那里的病人展开全国性的搜索，在各组织库中寻觅一两品脱的这种可能救命的干细胞。即使在这个生机最为笃定的时刻，恶性病变和死亡的阴影，依然永久地潜伏在我的心头。



但并不是一切都被死亡席卷。2005年夏天，研习员的诊所中正在发生某种变化——我的许多患者的脸都已经紧紧贴在自己死亡的玻璃上，现在他们开始瞥见一丝“癌后余生”的曙光。我以前曾经说过，2月标志着一种在深渊中堕降的中点。在这个月，癌症达到了它最充分、最致命的程度。几乎每一周，都传来丧钟敲响的消息；恐怖的最高峰是史蒂夫·哈蒙被送到急诊室，以及他随后挣扎着被卷入死亡。有些日子，我害怕经过办公室外的传真机，因为那里有一堆等待我签署的死亡证明。

但接着就好像毒潮消退一样，坏消息退潮了。深夜从医院、急诊室或者临终关怀病房里打来通知我又一名病人死亡的电话（“我打电话是要通知您，您的病人今晚陷入昏迷和呼吸困难”），突然中止了。就好像死亡的面纱被掀开，幸存者从下面露出来。

本·尔曼的霍奇金氏病已经确定无疑被治好了。这是一趟艰辛的旅程。他的血液计数在化疗的中段环节曾经发生灾难性的下滑。有几个星期，他的淋巴瘤似乎停止了反应，这是对治疗产生抗性而且发生致命病症的不良征兆。但最终他颈部的肿瘤和胸部更大面积的肿瘤群都消失不见了，只留下了一些微小的瘢痕组织。他的言行举止明显地轻松了。我最后一次见到他是在2005年夏天，他提到要从波士顿搬到洛杉矶，加入一家律师事务所。他向我保证会接受病例跟进，但我不相信。尔曼代表着癌后余生的生活状态——急于忘记诊所及其没有希望的固定程序，忘记犹如噩梦一样的异国之旅。

凯瑟琳·菲茨也同样看到了克服癌症之后的新生活。此前，菲茨的肺部肿瘤包围了她的支气管，情况不妙，对她来说，最大的障碍是对癌症进行局部控制。她接受了一次令人难以置信的手术，手术极其细致，成功切除了肿瘤；后来，她又完成了辅助化疗和放疗。大约12个月后，没有出现局部复发的迹象。她也不再像几个月前来诊所时那样战战兢兢。肿瘤切掉了，化

疗完成了，放疗也抛到了身后，菲茨的喜悦之情从她灵魂的每一个毛孔中喷涌而出。有时，她的个性展露无遗，仿佛是从喷嘴里喷发出来，这似乎充分地说明了为什么希腊人认为疾病是对体液的病理性阻滞。

2005年7月，卡拉回来看我，她带来了三个茁壮成长的孩子的照片。她拒绝让别的医生施行她的骨髓活检，所以在一个温暖的早晨，我从实验室赶过去为她取样。当她看到我的时候，才放下心，用她热切期盼的微笑问候我。我们已经发展出一种类似仪式的关系，我怎么敢亵渎这样一个幸运的仪式？活检没有发现骨髓中存在白血病。现在，她处于完好的缓解状态。

我选择了这些病例，并非因为他们是“奇迹”，而是因为恰恰相反的原因。他们代表了普通的幸存者——以复方化疗治愈的霍奇金病；手术、化疗和放疗控制住的局部晚期肺癌；密集化疗后长期缓解的淋巴细胞白血病。对我来说，这些已经足够被称为奇迹了。长久以来有人抱怨行医让人对死亡熟视无睹。但是，如果说行医让人习惯于生存和存活的理念，那完全是骗人的。小说家托马斯·沃尔夫回顾了终身与疾病的抗争，他在最后一封信中写道，“我已经走过了很长的旅程，到过一个陌生的国度，已经近距离地见过了黑衣人。”虽然我自己还没有经历过这样的旅程，只看到过别人眼里的黑暗，但可以肯定，我临床生涯最崇高的时刻，就是看到一种反向的航程——遇到从陌生国度归来的男男女女，就在我的眼前，看到他们攀爬回来。



量变导致质变。2005年，科学论文大量涌现，不约而同地传递出了同一个信息，美国的癌症面貌发生了微妙但根本性的改变。几乎每一种主要形式的癌症，如肺癌、乳腺癌、结肠癌和前列腺癌的死亡率都实现了连续15年的下降。这并非单一的一次性急剧转变，而是稳定和强大的持续性减少：死亡率每年下降约1%。这个数字听起来很温和，但其累积效应是惊人的：1990年到2005年之间，确实由癌症造成的死亡率下降了近15%，这一降幅在疾病的历史上是空前的。癌症帝国的庞大不容置疑，仅2005年就有超过50万美国人死于癌症，但癌症正在由外籍里地逐渐丧失威力。

是什么促成了这样稳步的下降？没有单一的答案，这是多种因素构成的。促使肺癌下降的主要原因是预防——多尔-希尔和温德尔-格雷厄姆的研究，加上卫生局局长报告的推波助澜；各种政治运动（如联邦贸易委员会实施了警告标签制度）；别开生面的诉讼（班茨哈夫和西伯隆尼案件）；医学宣传以及反营销（反烟广告），共同导致了吸烟者的减少。而结肠癌和宫颈癌死亡率的下降，几乎可以确定来自二级预防（癌症筛检）的功劳。人们能在结肠癌的早期进化阶段（往往是癌前状态），就发现这种潜在的威胁，从而用较小的手术治疗它。运用巴氏涂片技术筛检子宫颈癌，

已被普及到全美各地的初级保健中心，并同结肠癌的癌前病变一样，子宫颈癌可以用相对较小的手术切除。 ③

相比较之下，白血病、淋巴瘤、睾丸癌死亡率的下降要归功于化疗。儿童急性淋巴性白血病一般能达到80%的治愈率。霍奇金病，以及一些大细胞性侵袭性淋巴瘤也同样可以治愈。事实上，治疗霍奇金病、睾丸癌、儿童白血病的时候，亟待解决的问题不是化疗的剂量要多高，而是要多低：有试验正在研究是否把原有治疗规程按比例减小，用毒性较低的温和剂量施药，可以达到同等的治愈率。

或许最具象征性的是乳腺癌死亡率的下降，它集中反映了这些胜利具有累积和协作的性质，以及使用多种独立方式攻击癌症的重要性。1990年到2005年之间，乳腺癌死亡率前所未有地减少了24%。三种干预可能导致了乳腺癌死亡率的下降：乳房X射线检查（筛检发现早期乳腺癌，从而防止侵袭性乳癌）、手术、辅助化疗（手术后化疗消灭残余癌细胞）。德克萨斯州休斯敦的统计学家唐纳德·贝瑞（Donald Berry）准备就一个有争议的问题做出回答：乳房X射线检查和化疗各自为患者的生存贡献了多少？这究竟是谁取得的胜利？是预防的胜利，还是治疗干预的胜利？ ④

长期以来，预防治疗的拥护者和化疗的支持者在这个领域一直争论不休；而贝瑞的答案则是期待已久的润滑剂。贝瑞用统计模型对各项干预的效果进行了独立评估，结果是令人满意的平分秋色：化疗使乳腺癌死亡率减少了12%，乳房X线摄影术是12%，两者相加共减少了24%的死亡率。正如贝瑞套用《圣经》里的话所说，“没有人徒劳无功”。



这些创新和有深远意义的胜利来自于深入且有意义的劳动。但事实上，这些胜利是另一代人的胜利——是20世纪50年代和60年代的研究成果。这些治疗策略赖以起源的核心观念的进步超越了所有肿瘤细胞生物学的重要工作。在短短二十年里，这门科学发生了令人目不暇接的变化，科学家由此揭开了一个神奇的新世界——包括走上歧途的致癌基因和抑癌基因，加速或减缓增长，导致癌症；可以被剪切和易位的染色体，造成新的基因嵌合体；以及可防止癌症死亡的通路毁坏。但在促成癌症死亡率缓慢下降的治疗方面的进展，并非来自于这种新的癌生物学。一边是新科学，另一边是旧医学。玛丽·拉斯克曾探寻癌症的划时代转变，但已经发生的改变似乎属于另一个时代。

1994年，玛丽·拉斯克因心脏衰竭在康涅狄格州精心布置的家中病逝，享年93岁。她的晚年早已远离了癌症研究和政治决策的旋涡：华盛顿、纽约和波士顿。她的一生几乎跨越了生物医学最变革、最动荡的世纪。在生命

的最后十年，她奔放的热情逐渐暗淡，很少再提及抗癌之战的成就（或失望）。但她原本期望在有生之年，癌症医学能取得更高的成就，能向法伯所说的抗癌“普世性的治疗”迈出更自信的一步，取得更具标志性的胜利。但癌症的复杂性、坚韧性和绝对的专横力，令其他最坚定的对手，都显得谨小慎微和谦卑恭顺。

1994年，拉斯克去世几个月之后，癌症遗传学家埃德·哈洛（Ed Harlow）深刻体会到这个时代的痛苦和狂喜。哈洛出席了在纽约冷泉港实验室为期一周的会议，会上人们对癌症生物学的惊人成就满怀憧憬。然而，在会议结束时，哈洛发表了一个令人冷静的评估：“我们关于癌症分子缺陷的知识……来自于20年来最专注、最杰出的分子生物学研究。然而，这一信息并未转化为任何有效的疗法，也未能帮助我们理解目前疗法成败的原因。这是一个令人沮丧的时代。”

十多年后，我在麻省总医院的诊室感受到了同样的挫折。一天下午，我看着主治肺癌的临床医生汤姆·林奇巧妙地把癌变、癌症遗传学和化疗浓缩介绍给一位支气管肺泡细胞癌的中年女性新患者。她是一位不苟言笑、才思敏捷的历史学教授。他们相对而坐，边说边画。他说她的支气管细胞发生了基因突变，并不受控制地疯狂生长，已经形成了局部肿瘤。它们的发展趋势就是进一步的突变，进而可能迁移、侵入组织，发生转移。卡铂和紫杉醇（两个标准的化疗药物）的化疗，加上放疗辅助，可以杀死细胞并阻止它们迁移到其他器官进行播种和转移。在最佳状态下，携带变异基因的细胞就会死亡，她的癌症将被治愈。

她用敏捷锐利的目光看着林奇放下笔。这种解释听起来既有逻辑又有条理，但她抓住了逻辑链中的一个破绽。这些解释和建议的治疗方案之间有什么联系？她想知道卡铂如何“修理”她突变的基因？紫杉醇怎么会知道哪一些细胞携带了突变基因，以便杀死它们？对她病情的机械性解释如何同医疗干预联系起来？她所捕捉到的这一“脱节”对于所有肿瘤学家来说，实在是太熟悉不过了。近十年来，临床癌症医学就好像生活在高压锅里——一方面受到日益清晰有力的癌生物学解释的压力；另一方面又碰上医学发展停滞的壁垒，似乎无法从这种清晰的生物学中得到真正的灵丹妙药。1945年的冬天，范内瓦·布什曾致信罗斯福总统，“战争期间，医学上显著的进展之所以成为可能，是因为我们在战争之前曾经在多个科学领域进行的基础研究产生并积累了大量的科学数据。”

在癌症领域“科学数据的积累”已经达到了一个临界点。如布什所想象的“科学沸腾”不可避免地产生因迫切而狂热的压力生成的蒸汽，只有通过科技才能得到释放。癌症科学正乞求从新的癌症医学中找到出口。

---

① 吉米于1948年在儿童医院开始化疗，但1952年起在建成的吉米基金大楼接受后续治疗。

② 瑞普·凡·温克（Rip vanWinkle）是美国作家欧文（WashingtonIrving）短篇小说的主人公。因为喝了魔酒睡了20年。酒醒回家时发现人事全非。——编者注

③ 抗人类乳头状瘤病毒（HPV）的疫苗，进一步推动了发病率的下降。

④ 外科的贡献不能评估，因为早在1990年之前就已经有手术治疗，并且几乎所有的妇女都进行手术治疗。

旧癌症的新药物

在帕特洛克罗斯的故事中，

没有幸存者，

甚至阿喀琉斯 ① 也没有活下来。

阿喀琉斯近乎于神，

帕特洛克罗斯很像他，他

们穿着相同的铠甲。

————路易丝·格鲁克（Louise Glück）

完善的疗法尚未形成。我们大多数人都相信它不会是杀死细胞的毒性治疗，这就是为什么我们支持针对肿瘤生物学的各种基础性研究以求更根本的了解。但……我们必须就现有的一切尽最大的努力。

——布鲁斯·凯伯纳致罗斯·库什纳

在传说中，阿喀琉斯很快就被拎着双足浸入冥河，刚一触到黑水，他身体的每一部分都变得刀枪不入，只有未浸入水中的脚踝除外。在特洛伊战场取他性命的就是对准那里的一箭。

20世纪80年代以前，治疗癌症的医疗手段主要围绕着癌细胞的两大基本弱点。首先是大多数癌症在系统性扩散之前源于局部性疾病，手术和放疗就是针对这一弱点。在癌细胞扩散之前，还只是切除局部的肿瘤，或者对某部位用强大的X射线灼杀癌细胞，这就是手术和放疗，目标是把癌症彻底由身体内消灭干净。

第二个弱点是某些癌细胞的快速增长 ② 。20世纪80年代之前发现的大多数化疗药物，其标靶都是这第二个弱点。叶酸拮抗剂（如法伯的氨基喋呤）干扰叶酸代谢，剥夺所有细胞分裂所需的某种重要营养。氮芥、顺铂与DNA发生化学反应，致使DNA受损的细胞不能复制自己的基因，从而不能分裂。长春新碱（长春花毒）阻挠细胞分裂所需的架构“分子脚手架”的能力。

但是这两个传统的致命弱点——癌的局部生长和细胞快速分裂，只能选择

一个标靶来进行瞄准。手术和放射治疗本质是局部性的策略，而当癌细胞超出了这个范围无法进行手术切除或X射线灼烧的时候，这两种策略就无计可施了。20世纪50年代，根治术外科医生绝望地发现：更多的手术，也不会带来更多的治愈。

以细胞生长为标靶的治疗还碰到了一个生物学的天花板——正常的细胞也必须生长。生长是癌的标志，但同样是生命的标志。一种针对细胞生长的毒素，例如长春新碱或顺铂，最终会攻击正常的细胞生长；而体内生长最快的细胞就开始承受化疗的副作用。头发脱落、血液紊乱、皮肤干燥、内脏蜕皮。20世纪80年代，激进的化疗师绝望地发现更多的药物会产生更大的毒性而没有带来痊愈。

要针对癌细胞施以新疗法，科学家和医生就需要找到癌症独有的新弱点。20世纪80年代癌症生物学的发现对这些弱点提供了大量细致入微的理论观点。三个新原则的出现，代表癌症三个新的“阿喀琉斯之踵”。

第一，癌细胞的增长，是因为它们的DNA所累积的突变。这些突变激活了内部的原癌基因并灭活了肿瘤抑制基因，从而失控了在正常细胞分裂时的“油门”和“刹车”。瞄准并打击这些超常活跃的基因，同时释放其受控制的正常细胞前体，可能是一种更有选择地攻击癌细胞的新方式。

第二，原癌基因和肿瘤抑制基因通常位于细胞信号通路的中枢。癌细胞之所以分裂和生长，是因为它们受驱于这些关键通路发出的“高度活跃”或“不活跃”的信号。这些通路在正常细胞中也存在，但是被严格地管控。潜在的肿瘤细胞依赖于这种永久激活的通路——这是癌细胞的第二个潜在弱点。

第三，突变、选择和生存不断地循环，创造出在生长失控之外又获得了其他额外特征的癌细胞。这些特征包括抗拒死亡的信号、全身性转移以及刺激血管生长。这些“癌症标志”并不是癌细胞的发明创造，而是由与身体正常生理类似的败坏过程衍生而来的。癌细胞对这些过程的征用和依赖是它的第三个潜在弱点。

因此最新的癌症医学面临的重要挑战就是要在正常细胞和癌细胞的大量相似之中，找到两者在基因、通路、捕获目标的能力等方面的细微差别，然后，向这新的脚踵射一枝毒箭。



确定“阿喀琉斯之踵”是一方面；而发现打击这一弱点的武器，则完全是另一方面。直到20世纪80年代末，都没有药物能逆转癌基因的活化或肿瘤抑

制基因的失活。即使当时发现的最具特异性的癌症靶向药物——它莫西芬，其药效的发挥也是通过攻击某些乳腺癌细胞对雌激素的依赖，而不是通过直接灭活癌基因或切断癌基因活化的通路。因此，1986年发现的第一个基因靶向药物立即刺激了癌症医学。虽然是意外发现，但这种分子的存在，就已经为未来十年的寻药努力打造了一个巨大的舞台。

这次占据肿瘤研究枢纽的是另一罕见的白血病变种，急性早幼粒细胞白血病（APL）。20世纪50年代，这种病首先被确定为是一种独特的成人白血病，它具有鲜明的特点：在这种形式的癌症中，细胞不只是快速分裂，它们还出乎预料地停止在不成熟的发展状态。正常的白血细胞在骨髓中经历一连串发育成长的步骤，最后成为功能齐全的成年细胞。其中一种中间性细胞被称为"早幼粒细胞"，是功能处在即将成熟边缘的"青少年细胞"。急性早幼粒细胞白血病的特点就是这些不成熟的早幼粒细胞的恶性增殖。正常的早幼粒细胞都载有通常是由成熟白血细胞释放的有毒的酶或微粒，用于杀死病毒、细菌和寄生物。在早幼粒细胞白血病中，血液里充满了这些载有毒素的早幼粒细胞。这种细胞喜怒无常、变化多端且极度活跃，任意释放有毒颗粒，造成大量出血或在体内发生类似败血症的反应。在急性早幼粒细胞白血病中，癌细胞的病态增殖伴随着一个巨大的转变：大多数癌症含有拒绝停止生长的细胞；而在急性早幼粒细胞白血病中，癌细胞拒绝成熟。

从20世纪70年代初开始，这种癌症细胞的成熟障碍已经促使科学家去寻找一种能迫使这些细胞成熟的化学物质。人们在试管中对这种癌症的细胞测试了几十种药物，只有一种药物脱颖而出——视黄酸（retinoic acid），一种氧化形式的维生素A。但是，研究人员发现，视黄酸是一种令人苦恼的、不可靠的试剂。某一批酸可能催熟这种癌细胞，而另一批相同的化学品却可能失败。这些变换难测的反应令人沮丧，让起初对这种催熟的化学物质满怀热情的生物学家和化学家调头离开。

1985年夏天，一队来自中国的白血病研究人员抵达法国巴黎圣路易斯医院，同该院长期关注急性早幼粒细胞白血病的血液学家劳伦·迭格斯（LaurentDegos）会面。中国代表团的领队王振义也是一名治疗急性早幼粒细胞白血病的医生，任职于繁忙的市区临床中心上海瑞金医院。迭格斯和王振义都曾经尝试用标准的化疗药物——针对迅速增长的细胞的药物，促进这种癌症患者的缓解，但结果一直不尽如人意。王振义和迭格斯谈到需要一个新的战略来进攻这种随性所至、反复无常的致命疾病。他们畅所欲言，谈到这种癌症细胞特有的不成熟性，以及人们已经放弃的为促进它的成熟而进行的徒劳无功的求索。

王振义和迭格斯知道，视黄酸有两个密切相关的分子形式，称为顺式视黄酸和反式视黄酸。两种形式的成分相同，只是分子结构略有差别，但其化

学反应却迥然不同（顺式视黄酸和反式视黄酸具有相同的原子，但排列不同）。两种形式中，顺式视黄酸是被人们密集测试的药物，它产生了忽隐忽现的善变反应。但王振义和迭格斯推测也许反式视黄酸才是真正的催熟剂？过去实验中不可靠的反应是否由于每一批视黄酸中，反式视黄酸的量过低和不稳定所导致？

王振义曾在上海的法国耶稣教会学校学习，说一口抑扬顿挫、口音浓重的法语。两位血液学家突破语言和地理障碍，拟定了国际合作计划。王振义知道上海郊区有一家制药厂，可以制造纯的不掺杂反式视黄酸的顺式视黄酸。他将在瑞金医院的急性早幼粒细胞白血病患者身上测试这种药物。迭格斯在巴黎的团队将跟随中国的首轮测试，进一步在法国同类癌症患者身上验证它的效果。

1986年，王振义在24名患者中展开了这项试验。23名患者产生了可喜的反应。血液中的白血病早幼粒细胞迅速地成熟为白血细胞。王振义写道，“核变大，在细胞质中观察到了初级颗粒。在培养的第四天，这些细胞产生了中幼粒细胞，包含特定的或继发性颗粒……（意味着发展出完全成熟的颗粒性白细胞）。”

接着更出人意料的事情发生了：完全成熟的癌细胞开始死亡。在一些患者中，分化和死亡如同火山爆发一样，骨髓因为分化的早幼粒细胞而肿了起来，然后随着癌细胞的成熟和步入死亡的加速周期，又在数周内清空。癌细胞的突然成熟产生了一个短暂的代谢混乱，这可用药物控制，反式视黄酸唯一的副作用是嘴唇和口干燥，偶有皮疹。反式视黄酸产生的缓解可持续数周，常常可达数月。

通常在反式视黄酸治疗之后三到四个月，急性早幼粒细胞白血病仍会复发。然后，巴黎和上海的研究组把标准化疗药物和顺式视黄酸结合起来进行治疗，这是旧药和新药构成的鸡尾酒，缓解又延长了若干个月。约3/4的患者缓解期延长到一年，接着是五年。到1993年，王振义和迭格斯做出结论，在他们用反式视黄酸和标准化疗结合治疗的病人中有75%永不复发，这个治愈率在急性早幼粒细胞白血病的历史上前所未闻。

癌症生物学家还需要再过十年才能在分子水平上解释惊人的“瑞金反应”。解释的关键在于芝加哥细胞学家珍妮特·罗利进行的精彩研究。罗利在1984年发现APL细胞中染色体独特的易位，并确定是第15号染色体的一个基因片段与第17号染色体的一个基因片段融合在了一起，创造了活化的“嵌合体”基因促使早幼粒细胞增殖，并阻止它们的成熟，从而创造了奇特的急性早幼粒细胞白血病综合征。

1990年，王振义在上海的临床试验整整四年后，这个“肇事基因”被法国、

意大利和美国的科学家团队独立地分离出来。科学家发现，急性早幼粒细胞白血病的癌基因编码了一种蛋白可以和反式视黄酸紧密结合。这种结合会立即熄灭这种癌症细胞的原癌基因的信号，从而解释了在上海观察到的快速而有力的缓解。



瑞金医院的发现引人注目：反式视黄酸代表了人们长期追求的分子肿瘤学的梦想——以致癌基因为靶向的抗癌药物。但这一发现的过程却是虚实颠倒的。王振义和迭格斯首先通过灵感的激发猜测出了反式视黄酸，后来才发现这种分子可以直接靶定一个致癌基因。

但有可能做这样的反向旅行吗？从致癌基因出发，然后走向药物发展？事实上，在波士顿的罗伯特·温伯格的实验室已经开始了这样一个旅程，虽然温伯格自己毫不知情。

20世纪80年代初，温伯格的实验室已经完善了一种从癌细胞中直接分离致癌基因的技术。研究人员使用温伯格的技术，从癌细胞中分离出了几十个新的致癌基因。1982年，温伯格实验室来自孟买的博士后科学家拉克希米·查戎·帕代（Lakshmi Charon Padhy）报告说，从老鼠被称为神经母细胞瘤的肿瘤中分离出另一种致癌基因。温伯格根据拥有这种基因的癌症类型，把它命名为neu基因。

neu被添加到越来越多的致癌基因名单中，但它却是一个异类。细胞由一层脂类和蛋白质构成的薄膜包裹，作为屏障阻挡许多药物进入。迄今发现的大部分致癌基因如 ras和myc基因，都被隔离在细胞内（ ras接合在细胞膜上，但面对细胞内侧），因此不能穿透细胞膜的药物对它们无法发挥作用。相反，neu基因的产物是一种新的蛋白质，没有深埋在细胞内，而是挂在细胞膜上，同时有很大一段留在细胞外，任何药物都可以轻易地与之接触。

帕代正好还有一种“药物”可以用来测试。1981年，他在分离基因的时候，就制造了一种对抗这种neu蛋白的抗体。抗体是设计来结合其他分子的分子，而这种绑定偶尔可以阻止和灭活结合的蛋白质。但抗体无法穿过细胞膜，于是需要暴露在细胞外的蛋白质才能结合。neu是一个绝佳的目标，它有一大截长长的“分子脚”，诱人地悬在细胞膜外。只需要花不超过一个下午的时间进行试验，帕代就可以把neu抗体添加到神经母细胞瘤的细胞中，以确定结合的效果。温伯格后来回忆道：“这本来是一个晚上就能完成的测试……我真应该抽自己。如果我更用功一些、更专心一点，而不是对自己当时的想法过分偏执的话，我就已经完成这个联结了。”

尽管帕代和温伯格有一些诱人的线索，但他们从来没有做这样的实验。

一个又一个下午过去了。内省和书卷气的帕代披着一件破旧的大衣，在冬天的实验室里进进出出，独自进行着他的各项实验，很少和别人提及他的研究。虽然他的发现发表在高水准的科学期刊上，但却很少有科学家意识到他可能撞上了一个潜在的抗癌药物（neu结合的抗体被埋没在文章里晦涩难懂的数字中）。即便是温伯格也陷入了新涌现出的致癌基因的旋涡中，他执迷于癌细胞的基本生物学，根本忘了neu实验 ③ 。

温伯格有一种致癌基因，还可能有一种致癌基因阻断药物，但两者从来没有在人体细胞或组织中碰过面。在他的培养皿中分裂的神经母细胞瘤细胞中，neu肆虐地横冲直撞、顽固不化，貌似不可战胜。然而，它的“分子脚”仍然在细胞膜外挥舞，暴露在外，就像著名的阿喀琉斯之踵一样脆弱。

---

① 帕特洛克罗斯（Patroclus，也名Patroklos），在希腊语中意为“父亲的荣耀”。他在希腊传说中被记载于荷马所著的《伊里亚特》，是希腊战士，阿喀琉斯的至交，在特洛伊战争中穿着阿基里斯的盔甲被杀。——编者注

② 并非所有的癌细胞都快速增长。生长缓慢的癌症往往更难被杀灭增长性目标的药物所杀死。

③ 1986年，杰弗里·德瑞宾（JeffreyDrebin）和马克·格林（MarkGreene）证明用抗 neu抗体的治疗可以抑制癌细胞的生长。但所有的研究团队都忽略了这种抗体作为研发人类抗癌药物的前景。

一线之城

在艾尔西利亚城（Ersilia），为了建立维系城市生活的联系，居民从房子的各个角落拉起细绳，用白、黑、灰或黑白相间的颜色，显示他们之间的血缘关系、买卖关系和代理关系。当纽带越来越多、再也不能穿行的时候，居民就搬离居所，房子就被拆除。

——伊塔洛·卡尔维诺（Italo Calvino）

温伯格可能暂时忘记了neu对治疗的意义，但致癌基因就其本身的性质而言是不容易被人遗忘的。卡尔维诺在《看不见的城市》一书中描述了一个虚构的大都市，其中每一家和另一家的关系，都是由两个院落之间拉起的彩线标示。随着大都市的发展，彩线的网也越来越稠密，而个人的房子则模糊消失了。最后，卡尔维诺的城市变成了彩线交织的网络。

如果有人把正常人类细胞基因之间的关系绘成类似的地图，那么原癌基因和肿瘤抑制基因（如ras、myc、neu和Rb）将位于这座细胞城的核心位置，向各个方向辐射出彩色的纽带。原癌基因和肿瘤抑制基因是细胞中的枢纽。它们是细胞分裂的守护者，而细胞分裂对我们的生理机能是如此重要，以至于协调该过程的基因和通路几乎贯彻我们生物活动的所有其他层面。在实验室中，我们称之为“癌症的六度分隔法则”——你可以问任何生物学问题，不管看似多么毫不相关，如：是什么使心脏衰竭？或为什么蠕虫会变老？甚至鸟儿是如何学习鸣叫的？你都可以在不到六个基因步骤中，把该问题与原癌基因或抑癌基因联系起来。

因此在温伯格实验室几乎被遗忘的neu，在另一个实验室重新登场，也不足为奇。1984年夏天，一个与温伯格合作的研究小组发现了neu基因的人类同源基因。研究人员注意到它与另一个生长调节基因相似（先前发现的人类表皮生长因子受体基因Her），于是把新发现的基因称为Her-2。

任何其他名称的基因无论换什么名称，依旧还是相同的基因，但有些不容忽视的东西改写了neu基因的故事。温伯格的基因是在一家学术实验室中发现的，他的注意力大都集中在剖析neu致癌基因的分子机制。而Her-2则不同，它是在基因泰克制药公司（Genentech）的庞大园区中被发现的。发现场所的差异，以及由此产生的目标的差异，从根本上改变了这种基因的命运。对于温伯格来说，neu代表了理解神经母细胞瘤的基本生物学路径，而对于基因泰克公司而言，Her-2则代表了通向新药物研发的路径。

“基因泰克”是基因工程技术公司的简称，位于旧金山的南端，夹在斯坦福

大学、加州大学旧金山分校及伯克利分校强大的实验室与硅谷创新企业生机勃勃的实验室之间。它诞生于一个颇具炼丹术象征的想法。20世纪70年代末，斯坦福大学和加州大学旧金山分校的研究人员发明了“DNA重组技术”（recombinant DNA）。这项技术以一种匪夷所思的方式，人为地修改基因。基因可以从一个生物体转到另一个生物体的体内：母牛基因可以转移到细菌，人类蛋白质可以在狗细胞上合成。基因也可以拼接在一起，创造新的基因，创造大自然从所未见的蛋白质。基因泰克想利用这种基因技术开发出新型药典药物。公司成立于1976年，从加州大学旧金山分校特许得到了DNA重组技术，仅仅筹集了20万美元的创业基金，便着手寻觅这些新型药物。

单纯从理论上来讲，能对动物的生理产生影响的任何物质都是“药物”。药物可以是简单的分子；在适当的情况下，水和盐也可以作为强有力的药物制剂。药物也可以是源于自然复杂、多方面的化学物质分子，如青霉素；或人工合成的化学品，如氨基喋呤。医学上最复杂的药物之一是蛋白质。它是由细胞合成的分子，可以对人体发生各种生理上的作用。由胰腺细胞制造的胰岛素，是一种蛋白质，作用是调节血糖，并可以用来控制糖尿病。垂体细胞制造的生长激素，通过增强肌肉和骨细胞的新陈代谢，促进增长。

在基因泰克公司之前，人们虽然已经认识到蛋白质药物的强大威力，但这种药物却极难生产。例如，胰岛素是把牛和猪的内脏研磨成羹状，然后从混合物中提取蛋白质——8 000磅的胰腺才能提取1磅胰岛素；生长激素是从成千上万具尸体的脑垂体中提取出来的，用于治疗侏儒症；而用于治疗出血性疾病的凝血药物，则需要大量人血才能提炼出来。

基因泰克借助重组DNA技术重新合成人体蛋白质，不必从动物和人体器官中提取蛋白质。例如，基因泰克公司可以把人类基因“植入”细菌，使用细菌细胞作为生物反应器生产大量的蛋白质。这一技术极具变革性意义。基因泰克在1982年，推出了首个“重组的”人胰岛素；1984年，它生产了一种凝血因子用于控制血友病患者出血；1985年，它制造了一个重组的人类成长激素——这些药品的生产，都是通过在细菌或动物细胞上植入人类蛋白质而生成的。

不过，20世纪80年代末，在涌现出一段惊人的增长之后，基因泰克使用基因重组技术大规模生产现有药物的模式走到了尽头。毕竟，该公司早期的胜利，来源于一项新工艺而不是一种新产品：他们发现了一种全新的方式来生产旧药。现在，基因泰克着手从头研发新的药物，改变制胜战略迫在眉睫：首先，它需要为药物找到标靶——可以在疾病的过程中发挥关键作用的细胞内蛋白质；然后再由重组DNA开启或关闭其他蛋白质。

在“目标发现”计划的庇佑下，任职于基因泰克的德国科学家阿克塞尔·乌尔里希（Axel Ullrich），重新发现了温伯格的基因——Her-2/neu，也就是那个腿脚垂于细胞膜外面的基因 ① 。 但虽然已发现了这个基因，基因泰克公司却不知道要用它做什么。当时，基因泰克公司成功合成的药物都是用于治疗某种蛋白质或信号缺失或者水平过低的人类疾病，如胰岛素用于治疗糖尿病，凝血因子用于治疗血友病，生长激素用于治疗侏儒症。但癌基因恰恰相反，它不是信息丢失，而是信息过剩。基因泰克公司可以在细菌细胞制造某种缺失的蛋白质，但尚未学会如何在人体细胞内灭活极度活跃的蛋白质。



1986年夏天，基因泰克公司还在冥思苦想灭活原癌基因的方法时，乌尔里希出席了在加州大学洛杉矶分校的一场研讨会。乌尔里希穿着深色的正装西服生机勃勃、引人注目，他是一位迷人的发言人。他滔滔不绝地讲述了令人不可思议的分离Her-2的故事，以及这一发现与温伯格前期研究的意外衔接，但听众却困惑地期待着他的解释：基因泰克是一家制药公司。可药物在哪里呢？

加州大学洛杉矶分校的肿瘤学家丹尼斯·斯拉蒙（Dennis Slamon）参加了那场研讨会。斯拉蒙是阿帕拉契亚一位矿工的儿子，在美国芝加哥大学医学院毕业后，作为肿瘤学的研习员来到加州大学洛杉矶分校。他的性格温和中带着固执，一名记者形容他是“天鹅绒般的电钻”。在他学术生涯的早期，就树立了“杀灭癌症的决心”，不过迄今为止，仍然只有决心不见成果。斯拉蒙曾在芝加哥针对一种导致人类白血病的HTLV-1病毒进行了一系列精心的研究，这是当时已知导致人类癌症唯一的逆转录病毒。但HTLV-1是一种罕见的致癌原因，斯拉蒙知道杀灭病毒不会治愈癌症。他需要一个方法来杀死致癌基因。

斯拉蒙听到了乌尔里希所述Her-2的故事，马上凭直觉把两者联系起来。乌尔里希有癌基因，基因泰克公司想要药物，但两者之间欠缺一个环节。无病可治的药物是无用的。要成就这种有价值的抗癌药物，需要Her-2基因活跃的癌症。而他有一组癌症可以测试Her-2的活跃性。斯拉蒙像波士顿的萨德·达哈一样喜欢收藏，他一直在收存加州大学洛杉矶分校患者手术的癌组织样本，储存在一个巨大的冰箱里。斯拉蒙提出了一个简单的合作方式，如果乌尔里希送给斯拉蒙基因泰克Her-2的DNA探针，斯拉蒙就可以测试自己样品的Her-2活跃性，从而在致癌基因和人类癌症之间的鸿沟上架起桥梁。

乌尔里希同意了。1986年，他把Her-2探针送给斯拉蒙以测试样本上的癌症。数月后，斯拉蒙向乌尔里希报告他发现了一个独特的模式，不过他还

没有完全理解。习惯于依赖某种基因生长的癌细胞在染色体中制造该基因的多个副本，达到扩增，这种现象就像一个瘾君子通过提高药物的剂量过瘾一样，被称为致癌基因的扩增。斯拉蒙在乳腺癌样本中发现了Her-2的高度扩增，但并非所有的乳腺癌都如此。基于乳腺癌染色的模式，可以把乳腺癌清楚地分为Her-2扩增标本和Her-2无扩增的标本，即Her-2阳性和Her-2阴性。

斯拉蒙对这种“开关”模式困惑不已，他派了一名助理去确定Her-2阳性肿瘤和Her-2阴性肿瘤的生物行为表现是否不同。这一探索取得了又一个异常的模式：发生乌尔里希基因扩增的乳腺肿瘤往往是更凶猛、更易转移、更容易致死的。Her-2扩增标记的肿瘤预后最差。

斯拉蒙的数据在基因泰克的乌尔里希实验室中掀起了连锁反应。Her-2与一种癌症亚型（侵略性乳腺癌）的关系，促成了一个重要的实验。乌尔里希想知道如果能以某种方式关闭Her-2的活性会发生什么？癌症是真的对扩增的Her-2“上瘾”吗？如果是这样，是否有可能使用抗Her-2药物中断上瘾的信号，从而阻止癌细胞的生长？乌尔里希正在小心翼翼地靠近温伯格和帕代忘了执行的那个午后的实验。

乌尔里希知道在哪里能找到关闭Her-2的药物。至20世纪80年代中期，基因泰克令人惊讶地将自己打造成类似一所大学的机构。南旧金山分校有院系、讨论会、讲座、社团，甚至有穿着牛仔裤的研究人员在草坪上玩飞盘。一天下午，乌尔里希走进基因泰克免疫科，该部门专门致力于研制免疫分子。乌尔里希想知道：是否有免疫研究人员能设计一种药物，通过结合Her-2而清除其信号。

乌尔里希头脑中有一种特定的蛋白质，也是一种抗体。抗体是能以精致的亲和性和特异性结合其标靶的免疫蛋白。免疫系统合成抗体以结合并杀死细菌和病毒上的特定目标；抗体是大自然的神奇子弹。20世纪70年代中期，剑桥大学的两位免疫学家塞萨尔·米尔斯坦（Cesar Milstein）和乔治·科勒（George Kohler），曾发明了一种方法，使用一种已经融合到癌细胞的免疫细胞大量产生某个单一的抗体（免疫细胞分泌抗体，而癌细胞最擅长“失控性生长”，于是就把免疫细胞变成了一个“制造抗体的工厂”）。这一发现即刻被赞为是一个通向治愈癌症的可行性路线。但要利用抗体进行治疗，科学家需要确定癌细胞独有的标靶，而这种特定的标靶又是众所周知地难得一见。乌尔里希相信自己已经找到了这样的一个标靶，在某些乳腺肿瘤中扩增、但在正常细胞中却几乎见不到的Her-2，也许就是科勒没有击中的靶心。

与此同时，在加州大学洛杉矶分校，斯拉蒙进行了另一个Her-2表达癌症的重要实验。他把这些癌细胞植入小鼠，在小鼠体内，它们爆发形成了转

移性肿瘤，重现了入侵性的人类癌症。1988年，基因泰克公司的免疫学家成功地生产了一种能结合和灭活Her-2的鼠抗体。乌尔里希从第一批抗体中挑了几瓶送给斯拉蒙，斯拉蒙就此展开了一系列关键实验。他用这种抗体治疗培养皿中Her-2过度表达的乳腺癌细胞，结果细胞停止生长，并且消退、死亡。更令人印象深刻的是，当他把Her-2抗体注射给体内有肿瘤的活小鼠时，肿瘤也消失了。这是他和乌尔里希所期望的最完美的结果。抑制Her-2在动物模型中奏效了。

现在，斯拉蒙和乌尔里希具备了癌症靶向治疗的所有三个基本要素：致癌基因、专门启动该致癌基因的癌症和专门针对它的药物。两人都期望基因泰克能把握这次飞跃的机会，生产出新的蛋白质药物，清除致癌基因过度活跃的信号。但整天躲在实验室里与Her-2为伴的乌尔里希脱离了公司在实验室外的轨道。他发现，基因泰克公司正在失去对治疗癌症的兴趣。20世纪80年代，在乌尔里希和斯拉蒙寻求猎杀癌细胞的特异性标靶的时候，其他一些制药公司则在试图利用关于癌细胞的生长机制的有限知识开发新的药物。可想而知，这些药物不加区分地同时毒害癌细胞和正常细胞；不出所料，所有的药物都在临床试验中遭到了惨败。乌尔里希和斯拉蒙致力研究的致癌基因和致癌基因靶向抗体更为复杂和具体；基因泰克担心资金投入另一种会失败的药物将耗尽公司的财力。他们吸取了其他公司的前车之鉴，如一位研究者所说变得“对癌症过敏了”，于是该公司撤回了大部分的癌症经费。

这个决定在公司内部造成了很大分歧。有一小部分的骨干科学家热忱地支持这个癌症项目，但是，基因泰克的高层希望集中精力发展比较简单的、更能够盈利的药物。Her-2腹背受敌。乌尔里希心力交瘁之余离开了基因泰克。最后他加入了德国的学术实验室，在那里他可以潜心癌症遗传学的工作，而不必受制于制药公司的压力。

在加州大学洛杉矶分校，斯拉蒙陷入了孤军奋战的境地。他虽然不是基因泰克公司的员工，却殚精竭虑地要支持Her-2的研究。基因泰克公司的医学主任约翰·柯德（John Kurd）回忆说：“除了他，没有人在乎这个项目。”斯拉蒙在基因泰克公司饱受白眼，但他一意孤行、死缠烂打，经常从洛杉矶坐飞机过来，蹲守在走廊里试图寻找任何对他的鼠抗体感兴趣的人。大多数科学家已经失去了兴趣。但依旧有一小群基因泰克科学家对他抱有信心，这些科学家怀念往日知难而上的开拓年代。基因泰克公司员工，在麻省理工学院毕业的遗传学家大卫·博茨泰因（David Botstein）和分子生物学家亚特·莱文森，已经成为Her-2项目强有力的支持者（莱文森从加州大学旧金山分校的迈克尔·毕晓普的实验室，来到基因泰克，他曾在毕晓普实验室研究src的磷酸化功能；癌基因研究早已深入了他的灵魂）。斯拉蒙和莱文森使尽浑身解数，动用各种资源和关系终于说服了一个小的

创业团队，推动Her-2项目的进展。

这个项目的经费很少，只能一点一点地推进，几乎不为基因泰克高管所知。1989年，基因泰克公司的免疫学家迈克·谢泼德（Mike Shepard）改进了Her-2抗体的生产和纯化。但斯拉蒙知道，纯化的鼠抗体离人用的药物还差着很远。鼠抗体作为“异质”的蛋白质，会在人体内引发强大的免疫反应，是相当糟糕的人类用药。为了规避这种反应，基因泰克的抗体必须转换成更接近人类抗体的蛋白质。这个过程被称为“抗体人化”，是一种微妙的艺术，有点类似于翻译小说，要紧的不只是内容，更是抗体难以形容的本质——它的形式。基因泰克的成员“人化大师”保罗·卡特（Paul Carter），是一个安静的29岁英国人，曾投师剑桥大学最先融合免疫细胞和癌细胞制成单株抗体的科学家塞萨尔·米尔斯坦，学到了这门技术。在斯拉蒙和谢泼德的指导下，卡特开始研究人化鼠抗体。1990年夏天，卡特取得了骄人的成绩，他做成了一个完全人化的Her-2抗体，随时可以用于临床试验。这个抗体已经是一个潜在的药物，很快便被重新命名为赫赛汀（Herceptin）。这个名字融合了Her-2、拦截（intercept）和抑制剂（inhibitor）这三个英文单词。 ②

一种新药就这样蹒跚着在阵痛中诞生了。这一景象很容易让人忘记已取得成果的艰巨性。斯拉蒙已于1987年确定了Her-2在乳腺癌组织中的扩增，卡特和谢泼德1990年制造了一种针对它的人用抗体。在三年之内，他们惊人地实现了从癌症到标靶再到药物三个阶段的跨越，这么快的步伐在癌症历史上是前所未有的。



1990年夏天，加利福尼亚州伯班克一位48岁的女子芭芭拉·布拉德菲尔德（Barbara Bradfield）发现自己的乳房中有一个肿块，腋下有一块隆起。活检证实了她的怀疑：她得了乳腺癌，而且已经扩散到淋巴结。她双侧乳房被切除，然后经历了七个月的化疗。她回忆说：“当我完成了所有这些，我感觉自己好像跨过了一条灾难之河。”

但是，还要跋涉更多的河流：另一个巨大的灾难击中了布拉德菲尔德的生活。1991年冬季，她怀有身孕的女儿驾车在离家不远的高速公路上遭遇了一场惨烈的交通事故，丧生时年仅23岁。几个月后的一个早晨，布拉德菲尔德麻木地坐在圣经学习班中，她的手指游移到她的脖子边缘，发现锁骨上方新出现了一个葡萄大小的肿块。她的乳腺癌复发并已转移——这几乎可以肯定，死神要来了。

布拉德菲尔德谢绝了伯班克肿瘤学家提出进行更多化疗的建议。她选择了草药疗法，购买了榨汁机，并计划到墨西哥旅行。她的肿瘤医生问她是否

可以把乳腺癌样本送给加州大学洛杉矶分校斯拉蒙医师的实验室进行一下二次鉴定，她勉强同意了。她知道一位远方的医生对她的肿瘤样本进行并不熟悉的测试，不可能对她有什么影响。

1991年夏天的一个午后，布拉德菲尔德接到了斯拉蒙打来的电话。斯拉蒙介绍自己是分析她标本的研究员。他告诉了布拉德菲尔德关于Her-2的研究。她回忆说“他的语气变了”。斯拉蒙说，她的肿瘤是他所见过的最大限度展现Her-2扩增的，并告诉她，他推出了一种抗体可以结合Her-2，她是新药物试验的理想人选。布拉德菲尔德拒绝了。她说：“我已经日暮途穷，我也接受了无法逃避的命运。”斯拉蒙试着给她讲了讲道理，但发现她不为所动。只好礼貌地挂断了电话。

不过第二天一早，斯拉蒙又打来电话。他为自己的鲁莽道歉，但又说她的决定让他彻夜难眠。在他所遇到的所有的Her-2扩增病例变体中，她的情况是最超乎寻常的；布拉德菲尔德的肿瘤满是Her-2，烂醉如泥地遍布于致癌基因中。他再次恳求她加入他的药物试验。

琼·迪迪翁（Joan Didion）写道：“幸存者回过头来，看到了征兆，那是她们曾错过的消息。”对于布拉德菲尔德来说，斯拉蒙的第二个电话是一个不容错过的预兆；这次谈话刺穿了她包裹自己的钢盾铁甲。1992年8月一个温暖的早晨，布拉德菲尔德参观了斯拉蒙在加州大学洛杉矶分校的诊所。他在走廊迎接了她并把她带到后面的房间。斯拉蒙让她在显微镜下看自己被切除的乳腺癌组织中具有深色、卷曲的Her-2标记的细胞。接着，他在白板上一步步地为她画出了一个史诗般的科学之旅，从发现neu开始，到在乌尔里希的实验室的再次发现，再到人们为生产一种药物而做出的努力，最后的高潮是谢泼德和卡特精心融合出的抗体。布拉德菲尔德在考虑了从基因到药物的进程后，同意加入斯拉蒙的试验。

这是一个非常幸运的决定。从斯拉蒙的电话到接受首次注射赫赛汀的四个月内，布拉德菲尔德的肿瘤已经爆发，16个新的肿块遍布她的肺部。



包括布拉德菲尔德在内，共有15名妇女登记参加了1992年斯拉蒙在加州大学洛杉矶分校的临床试验，人数后来又扩大到37人。该药物结合标准的化疗药物顺铂一起以静脉注射的方式共同使用了九个星期，用来杀死乳腺癌细胞。为方便起见，斯拉蒙计划把所有的妇女安排在同一天、同一个房间进行治疗。这一实验非常具有舞台效果，舞台上是一群迫不得已的演员。一些妇女是被朋友和亲戚连哄带骗地带入斯拉蒙的试验的；其他人如布拉德菲尔德则是被恳求着加入的。布拉德菲尔德说：“我们都知道自己活在借来的时间里，所以我们觉得自己只有加倍的活力，也活得加倍地用

力。”一位50多岁的中国妇女，带来了一剂又一剂的传统草药和药膏，她发誓正是靠着这些药物才活到了今天。只有在她能服用最古老的药物的前提下，她才会服用抗肿瘤的最新药物赫赛汀；一位30多岁、身体瘦弱的女子在接受骨髓移植后，最近乳腺癌再度复发，她躲在角落里瞪着眼睛愤而不声。有些人虔诚地对待自己的疾病，有些人不知所措，有些人则哀大而心死。波士顿的一位50多岁的母亲拿自己的癌症讲着粗俗的笑话。一整天的输液和验血令人筋疲力尽。傍晚，在所有的检查完成后，妇女们分道扬镳。布拉德菲尔德回家祈祷，另一名女子用马提尼灌醉自己。

布拉德菲尔德脖子上的肿瘤，是这群病人中唯一能被人触碰、测量和观察到的肿瘤，因此它成为了这场试验的指南针。在第一天注射Her-2抗体的早上，所有的妇女都一个个过来感受这个肿块，用她们的手抚过布拉德菲尔德的锁骨。这是一个每周一次的特殊亲密仪式。首次输注该抗体两个星期后，这一群人再一次轮流来触摸布拉德菲尔德的瘤结，变化是不容置疑的。布拉德菲尔德的肿瘤已经明显软化、缩小。“我们开始相信，这里正在发生着什么！”布拉德菲尔德回忆说，“好运一下子重重地砸在了我们身上。”

不是每个人都像布拉德菲尔德一样幸运。一天晚上，一位复发转移癌的年轻女子感到精疲力竭、反胃恶心。彻夜的呕吐让她无法喝水来保持体内的水分，身体极度虚弱，病情已经发展到相当严重的地步，无法顾及后果。她昏沉沉地睡着了，次周，死于肾衰竭。

布拉德菲尔德依旧有绝佳的反应。试验两个月之后，她再次做了CT扫描，发现脖子上的肿瘤已经消失殆尽，转移到肺的肿瘤，无论在数量上还是规模上也都减少了。另外13名妇女中，大多数的反应比较模糊。在试验三个月的中点，斯拉蒙和基因泰克以及外部试验数据检测者评估了试验数据，很显然需要做出艰难的决定。有些妇女的肿瘤大小保持不变——没有缩小也没有发展，这应该被计为积极的响应吗？有些骨转移的妇女表示骨痛减轻，但疼痛是不能客观评判的。经过长时间激烈的辩论，试验协调员建议从试验中剔除七名妇女，因为她们的反应不能量化。一个女人自己停止了用药。原始队列中包括布拉德菲尔德只有五个人继续，完成了六个月的试验。其他人则带着怨恨和失望，回到了她们当地的肿瘤学家那里，她们对特效药的希望再次破灭了。

1993年，芭芭拉·布拉德菲尔德完成了18周的治疗，幸存至今。现在的她一头银发，眼睛像灰蓝色的水晶，住在西雅图附近的小镇普亚勒普。她常在附近的树林里散步，为她的教会主持小组讨论。她清晰地记得在洛杉矶诊所的那些日子——在昏暗的房间里，护士分药，其他妇女触摸她脖子上淋巴结时特殊的亲密接触。当然还有斯拉蒙。她说：“丹尼斯是我的英雄，我拒绝了他的第一个电话。但从那以后，我再也没有拒绝过他。”她

声音中的活力和能量像电流一般顺着电话线传递过来。她还询问了我所做的研究。我感谢她给我时间，但她反过来为这些跑题道歉。她笑着说：“快回去工作吧，还有人正等着你们的发现呢。”

---

① 乌尔里希事实上发现了与鼠neu基因同源的人类基因。其他两个小组也独立地发现了相同的基因。

② 该药物也被称为曲妥珠单抗（Trastuzumab），后缀“ab”用来表示它是一种抗体。

药品、身体和证明

快死的人没有时间和精力。我们不能一直这样，一次只针对一名妇女、一种药物、一家公司。

——格拉西亚·布弗勒本（Gracia Buffleben）

我们仿佛已经进入了一个全新的世界，实现了定位精确、毒性较低和更有效的综合治疗。

——《乳癌行动通讯》（Breast Cancer Action Newsletter），2004年

截至1993年夏天，斯拉蒙进行早期试验的消息不胫而走，犹如野火透过官方和非官方通道在乳癌患者社群蔓延。在候诊室、输液中心和肿瘤科办公室，患者们口口相传，描述偶尔发生、但前所未有的治疗反应和病情缓解。乳腺癌支持团体印制的通讯掀起了一阵对赫赛汀的狂热炒作和希望。希望的火药桶即将引爆。

这一爆炸性事件就是“特许使用治疗”（compassionate use）。Her-2阳性乳腺癌，是癌症中最致命、病情发展最快的变种之一。只要可能产生临床收益，该病的患者愿意尝试任何治疗。乳腺癌活动家去敲基因泰克的大门，敦促他们发放试验阶段的药物给“无其他疗法可救的Her-2阳性妇女”。活动家认为，这些患者不能坐以待毙，枯等药物进行无休止的测试；她们现在就想要一种可能救命的药。

1995年，一位作家写道：“只有当这些新药物真正进入人体时，才算真正的成功。”但是，基因泰克对“真正的成功”的定义却截然不同。赫赛汀尚未被联邦食品药物管理局批准，它只是一个襁褓之中的分子。基因泰克希望的不仅仅是新药物进入人体，更是执行周密的早期试验后让被严格监测的药物进入被仔细监测的人体。对于1993年推出的下一期赫赛汀试验，基因泰克希望维持集中的小规模。参加试验的妇女人数一直保持在绝对的少数：斯隆-凯特林医院27例，加州大学旧金山分校16例，加州大学洛杉矶分校39例，这是一个很小的病患队列，公司希望长期、深入、细致地跟进这个队列。柯德简练地告诉记者：“我们不提供……特许使用治疗”。参加早期试验的大多数医生也同意这一做法。加州大学旧金山分校的试验领导人之一，德布·翠博西（Debu Tripathy）说：“如果你接受例外，偏离你的研究计划，那么你就会有太多的患者，其结果是，无助于你了解药物是否奏效。你做的就是拖延……药物走向公众的时间。”

在与世隔绝的基因泰克实验室之外，上述的争议引发了轩然大波。旧金山

对这种特许使用治疗对抗重点研究的问题当然并不陌生。20世纪80年代后期，艾滋病在该城爆发，令保罗·沃尔勒特宁的5A病房人满为患，男同性恋者结成社团（如“解放力量联盟”），要求加快步伐获得药物，有一部分就是通过特许使用治疗方案获得药物。

这些早期的战斗，令乳腺癌活动家看到自己面临的严峻斗争。有一个通讯说：“为什么因乳腺癌而垂死的妇女想得到实验性药物来延长生命，会有这么多的麻烦？多年来，抗艾活动家已经与制药公司和联邦食品药物管理局谈判，以获得尚处于临床试验中的抗艾新药。标准治疗失败的转移性乳腺癌的妇女当然也应该了解并应用实验性药物的特许使用治疗方案。”

或者，像另一位作家所写：“科学的不确定性并不能当作无所作为的借口……我们不能再等待‘证明’了。”



马蒂·纳尔逊（Marti Nelson）就是不能再等待证明中的一位。她是加利福尼亚州的妇科医生，性格外向、头发乌黑。1987年，33岁的纳尔逊发现自己乳房上长了一个恶性肿瘤。她做了乳房切除术和多周期的化疗，然后返回旧金山诊所继续行医。肿瘤消失了，伤疤愈合了。纳尔逊认为自己可能痊愈了。

1993年，纳尔逊第一次手术六年后，发现自己胸前的疤痕已经开始变硬。她没有在意这一变化。但她的乳房组织的硬化线是复发的乳腺癌，癌变沿着疤痕线在皮下蠕动潜行，在她的胸部凝聚成乱蓬蓬的小肿瘤。纳尔逊之前听说过Her-2，她不由自主地阅读各种乳腺癌临床文献，并预见性地推断出自己的肿瘤可能是Her-2阳性肿瘤，她想把自己的标本送去做基因测试。

但纳尔逊很快就发现自己陷入了卡夫卡式的噩梦中。她的健康维护组织坚持认为，因为赫赛汀尚处在研究试验中，所以检测肿瘤的Her-2是无用的；基因泰克则坚持，只要没有确定她有Her-2，就不能让她获得赫赛汀。

1993年夏天，随着纳尔逊病情的日益恶化，癌症已经转移到她的肺和骨髓，这一斗争才发生了突然的政治转折。纳尔逊联系了与“解放力量联盟”有关系的旧金山本地组织“乳腺癌防治协会”（BCA），请他们帮助找人测试她的肿瘤，争取获准特许使用治疗药物赫赛汀。乳腺癌防治协会通过自己的活动网络，请旧金山及其周围的几个实验室测试纳尔逊的肿瘤。1994年10月，加州大学旧金山分校终于对肿瘤的Her-2进行了测试。结果证实是明显的Her-2阳性。她是一位理想的药物试验候选人。可惜消息来

得太晚了。九天后，马蒂·纳尔逊仍在等待基因泰克的赫赛汀批准的时候，陷入了昏迷，告别人世。时年41岁。



对于乳腺癌活动家来说，纳尔逊之死是一个分水岭事件。一群义愤填膺的来自乳腺癌防治协会的妇女在1994年12月5日不顾一切地闯入基因泰克园区，为纳尔逊举行15辆车组成的“送葬”游行，车上载有她去世前戴着化疗头巾的画像。妇女们高喊口号、大鸣喇叭，开车经过修剪整齐的草坪。患乳腺癌的护士格拉西亚·布弗勒本，是该协会最直言不讳的领导人之一。她把车停在主楼外，然后把自己铐在方向盘上。一位愤怒的研究员跌跌撞撞地从实验楼中跑出来喊道：“我是研究治疗艾滋病的科学家。你们为什么在这里？你们太吵了”。这样的一通“声明”，集中反映了科学家和患者之间巨大并不断扩大的鸿沟。

马蒂·纳尔逊的葬礼唤醒了基因泰克面对一个新的现实。愤怒上升到一个高潮，濒临恶化成一场公关灾难。基因泰克别无选择：它无法让活动家们闭嘴，只好被迫加入了活动家的行列。甚至柯德也不太情愿地承认：“这是一个坚韧的群体，她们的行动是有道理的。”

1995年，基因泰克公司的科学家和高管组成的小型代表团前往华盛顿，会见全国乳腺癌联盟（NBCC）的主席弗朗西斯·维斯科（Frances Visco）。全国乳腺癌联盟是由强大的抗乳癌活动家组成的协会，基因泰克公司希望该联盟作为中间人牵线搭桥，居中协调他们和旧金山抗乳腺癌活动家的关系。曾担任律师的维斯科为人务实、富有魅力而且通情达理，曾花了近十年的时间投身于乳腺癌动荡的政治运动中。维斯科向基因泰克提出了一项建议，但她提出的条件是不容商量的：基因泰克公司必须提供一个赫赛汀的扩大施药方案，该方案将允许肿瘤学家对临床试验之外的患者实施治疗。而全国乳腺癌联盟将充当中间人，联系基因泰克和满心怨恨又孤立无助的癌症病人。维斯科愿意加入赫赛汀的第三期临床试验的规划委员会，并利用全国乳腺癌联盟的广泛网络，招募接受试验的患者。对于基因泰克公司，这是一个缺失已久的教育。它学到的是：与其对乳腺癌患者进行试验，不如与乳腺癌患者共同进行试验（基因泰克公司后来把特许得药项目外包给一个独立机构，对方独立运作的彩票系统进行经营：妇女们申请参与“赢得”被治疗的权利，从而消除公司在道德上的艰难抉择）。

学术研究人员、制药行业和病人被一种致命的疾病联合成了一个不稳定的三角力量。基因泰克公司下一阶段的实验是针对有转移性Her-2阳性的数千名乳腺癌患者，进行大型的随机研究，以对比赫赛汀治疗和服用安慰剂的效果。维斯科利用全国乳腺癌联盟庞大的邮件群发系统寄送关于治疗的通讯。流行病学家凯·迪克森（Kay Dickersin）也是一名联盟成员，他参加

了该试验的数据安全监测委员会。这一点强调了基因泰克与全国乳腺癌联盟之间、医学界和行动派之间的新型合作关系。一个全明星的乳腺肿瘤学家阵容被组织起来去开展这一试验，包括斯隆-凯特林医院的拉里·诺顿、哥伦比亚大学的卡伦·安特曼（Karen Antman）、哈佛大学的丹尼尔·海斯（Daniel Hayes），当然，还有加州大学洛杉矶分校的斯拉蒙。

1995年，基因泰克公司在这股它曾经长期抵制的力量的推动下，发起了三个独立的第三期临床试验测试赫赛汀的效果。这三个试验中最关键的一个，是标为“648”的试验，它对新诊出罹患转移性乳腺癌的妇女进行了随机的分配——只进行标准化疗与化疗结合赫赛汀治疗的对照试验。648试验在世界各地的150家乳腺癌诊室展开，试验将招收469名妇女，基因泰克为试验投入了1 500万美元。



1998年5月，18 000位癌症专家齐聚洛杉矶，参加美国临床肿瘤学学会（American Society of Clinical Oncology）的第34次会议。在这里，基因泰克公司将推出赫赛汀试验的数据，包括648试验的数据。5月17日，会议的第三天，数千名满怀期待的听众拥入会议中心的一个中央圆形会场，参加一个关于乳腺癌Her-2/neu的特别会议。斯拉蒙被提名为压轴的发言者。他既兴奋又紧张，小胡子极具特色地抖动着，站上了演讲台。

通常，美国临床肿瘤学会的报告，都采用简洁精美的蓝白两色幻灯片介绍情况，通过生存曲线和统计分析简要描述信息。但抓住了这个关键时刻的斯拉蒙，没有用数字和统计作为报告的开始，而是将1987年他带的一个本科生做在凝胶上的49段模糊不清的DNA条带展示给了全场听众。肿瘤学家们放慢了自己手上的笔记；记者们眯起眼睛注视着凝胶带。

他提醒听众，这一片凝胶鉴定出了一个没有谱系、没有历史、没有功能、没有机制的基因。这只是部分乳腺癌病例中的一个孤立的、扩增的信号。斯拉蒙科学生涯中最重要的岁月都赌在了这些条带上。其他人也加入了这场赌局，包括乌尔里希、谢泼德、卡特、博茨泰因和莱文森、维斯科和抗癌活动家、制药公司高管、临床医生和基因泰克公司。这天下午描述的试验揭开了赌局的结果。但斯拉蒙不愿也不能匆忙冲到旅程的终点，他还要提醒在座的每一位：这个药物反复无常未经美化的历史。

斯拉蒙在揭示试验结果之前，做了一个戏剧性的暂停。在关键的648研究中，469妇女接受标准化疗（阿霉素与环磷酰胺合用，或者紫杉醇）之后，被随机分配接受赫赛汀或安慰剂治疗。在每一个可想象的响应指标上，继续接受赫赛汀治疗的妇女都表现出了明显的和可量化的效果。这种疗法把标准化疗反应率提高了150%。赫赛汀治疗令一半妇女的肿瘤缩小

了，而在对照组，只有1/3的妇女肿瘤缩小。乳腺癌的病程进展被延迟了四到七个半月。在那些对标准的阿霉素和环磷酰胺方案发生严重抗药性的肿瘤患者身上，医疗成效最为显著：赫赛汀和紫杉醇联合反应率增加了近50%，这在最近的临床经验中是闻所未闻的。成活率也随之水涨船高。接受赫赛汀治疗的女性比对照组平均多活了四到五个月。

在表面上，这些收益的绝对意义似乎不大：只延长了四个月的生命。但是，参加这些初步试验的妇女都是中晚期、转移性癌症患者，往往是已经接受了大量的标准化疗，而且所有的药物都无能为力，她们到了乳腺癌最严重和最凶险的阶段。（这种模式非常典型：抗癌药物试验往往开始于最晚期、难以治愈性的病例，因为在这种情况下，任何药物的任何微小疗效，都可能比风险更重要。）衡量赫赛汀疗效的真正标准潜藏在未接受过其他治疗的患者中，那些从未接受过任何治疗的早期乳腺癌患病妇女。

2003年，两个大型的跨国研究启动，以测试赫赛汀对未经治疗的早期乳腺癌患者的作用。在一项实验中，赫赛汀惊人地增加了乳腺癌患者四年的生存率，超过安慰剂组高达18%。第二项研究，虽然停止较早，但也表现出类似程度的收效。对两组试验进行统计结合，接受赫赛汀治疗的女性整体生存率增加了33%，这是Her-2阳性癌症化疗史上前所未有的规模。有一位肿瘤学家写道：“这样的结果简直令人惊艳……这不是进化，而是革命。合理开发分子靶向治疗，为乳腺癌治疗的持续改善指出了方向。其他标靶和其他药剂将随之而来。”



1998年5月17日晚，斯拉蒙在临床肿瘤学大会上向目瞪口呆的观众宣布了648实验的研究结果。这天晚上，基因泰克在洛杉矶的好莱坞露台酒店举办了盛大的鸡尾酒会。宾客杯盏交错，开怀畅饮，谈笑风生。就在几天之前，联邦食品药物管理局刚刚审查了包括斯拉蒙的研究在内的三个赫赛汀试验，正在“快马加鞭”地要进行审核批准。这是对马蒂·纳尔逊追授的一个凄美的胜利：曾有可能挽救她的生命的药物，将供给所有的乳腺癌患者使用，不再仅限于用于临床试验或特许使用治疗。

记者罗伯特·巴索尔（Robert Bazell）写道，“公司邀请了所有的研究者，以及大部分基因泰克Her-2团队的成员。活动家也来了，包括来自旧金山的玛丽莲·麦格雷戈（Marilyn McGregor）和马蒂·纳尔逊的丈夫鲍勃·欧文（Bob Erwin），以及来自全国乳腺癌联盟的弗朗西斯·维斯科。”

当晚空气清新怡人，景色壮观。“圣费尔南多谷夕阳温暖的橙色余晖投下了欢庆的色调。宴会上的每个人都在庆祝这个伟大的成功。妇女的生命将得到拯救，创造出更巨大的财富。”

只有一个人的缺席引人注目——丹尼斯·斯拉蒙。他花了整个下午和美国临床肿瘤学会的乳腺肿瘤学家规划下一期的赫赛汀试验后，跳进自己破旧的尼桑小轿车，开车回家了。

4分钟跑1英里

无毒的复合药物还没发现，但已不再仅仅是梦想。

——詹姆斯·霍兰德

常被问及，为什么在生物学不断发展壮大的时候，提供神奇的新药会滞后这么多……在分子生物学和肺癌治疗之间，仍存在着显而易见的不对称性。

——刘易斯·托马斯（Lewis Thomas）

《细胞生命的礼赞》（The Lives of a Cell），1978年

1990年夏天，当赫赛汀进入最初的临床试验之时，另一个基因靶向药物也开始了其临床的长途跋涉。在癌症的历史上，这一药物的研发，从癌症到原癌基因，再到靶向性疗法，以及后续开展的人体药物试验，标志着癌症药物新时代的到来；其意义超过赫赛汀和任何其他药物。但为了迈进这个新时代，癌症生物学家将需要再次绕回到原来的观察，绕到被约翰·贝内特称之为“血液化脓”的怪病，也就是魏尔啸在1847年重新归类为“白血”的疾病，后来被研究者再次归类为“慢性粒细胞白血病”的疾病。

一百多年来，魏尔啸的“白血”一直驻留在肿瘤学的边缘。1973年，慢性粒细胞白血病突然跃上中心舞台。珍妮特·罗利在检查白血病细胞时，确定所有的白血病细胞中都存在一种独特的染色体畸变——所谓“费城染色体异常”，它是染色体易位的结果，也就是其中的第22号染色体尾部和第9号染色体头部发生融合，创造出一种新基因所致。罗利的研究显示，慢性粒细胞白血病细胞具有鲜明和独特的基因异常，可能是人们发现的第一个人类致癌基因。



罗利的观察引发了一场旷日持久的大追捕——寻找9-22融合所产生的神秘嵌合基因。历经十多年，这个基因的面目终于一点一点地浮现出来。1982年，一组在阿姆斯特丹的荷兰研究人员分离出了第9号染色体上的基因，他们称之为abl[1]。 1984年，又是这个团队同美国马里兰州的合作者共同分离出了abl在第22号染色体上的伙伴，一个名为Bcr的基因。白血病细胞中，由这两个基因融合产生的基因被命名为Bcr-abl。1987年，戴维·巴尔的摩的实验室在波士顿将激活的Bcr-abl基因导入到一只小鼠体内的血细胞中。小鼠产生了充塞脾脏的致命白血病，该病正是一个世纪之前贝内特在

苏格兰铺路工身上和魏尔啸在德国厨师身上见到的那种白血病，经证明是Bcr-abl驱动了慢性粒细胞白血病细胞的病理扩散。

正像对任何致癌基因的研究一样，该领域的研究也从结构转向功能：Bcr-abl做了什么，才造成白血病？巴尔的摩实验室和欧文·维特（Owen Witte）的实验室研究了异常的Bcr-abl癌基因的功能后发现，它和src一样也是一种激酶，这种蛋白质通过向其他蛋白质添加磷酸基团标签，从而在细胞中释放出一连串的信号。在正常细胞中，Bcr和abl基因各自独立存在，两者在细胞分裂过程中都受到紧密的管控。但在慢性粒细胞白血病细胞中，染色体易位制造了一个新的嵌合体Bcr-abl，这是一种亢奋、过旺的激酶，它激活了迫使细胞不断分裂的通路。



20世纪80年代中期，人们对慢性粒细胞白血病的分子遗传学知之尚浅，瑞士巴塞尔汽巴-嘉基制药公司（Ciba-Geigy）的一组化学家，彼时正试图开发一种可能抑制激酶的药物。人类基因组中有大约500个激酶，其中约90个与src和Bcr-abl同属于一个子类。每一种激酶都为细胞中独特的某一组蛋白质加上一个磷酸盐标签。因此，激酶是细胞内分子的主控面板——能够打开某些通路，关闭另一些通路，从而为细胞提供一整套协调的内部信号，来控制其增长、缩小、移动、停止或死亡。汽巴-嘉基团队认识到激酶在细胞生理中这一举足轻重的作用，希望发现一些药物能够选择性地激活或抑制细胞中的激酶，从而操纵细胞的主控面板。团队的领头人是瑞士医生和生物化学家亚历克斯·马特尔（Alex Matter），他身材高大、为人保守而尖刻。1986年，来自英国利兹的生化学家尼克·莱登（Nick Lydon）也加盟马特尔的团队，共同搜寻具有选择性的激酶抑制剂。

制药化学家常把分子想象成面孔和表面。他们的世界是一个拓扑学的世界；他们希望用盲人般高度敏感的触觉接触分子。如果蛋白质的表面平淡无奇，那么这种蛋白质通常是无法施药的——表面平坦看不出丝毫起伏的蛋白质结构很难让药物抓住目标。相反，若一个蛋白质的表面有深的裂缝和如同口袋状的凹陷，通常就能吸引其他分子前来结合，从而构成一个可施药的目标。

幸运的是，激酶至少拥有这样一个深深的可施药的“口袋”。1976年，一组日本科学家在寻找海洋细菌毒素时意外地发现了被称为十字孢碱（staurosporine）的分子，这种大分子的形状就像一个不均衡的马耳他十字形 ② ，结合在大多数激酶都具有的“口袋”处。十字孢碱可抑制数十种激酶。这是一款精致而可怕的毒药，几乎可以对细胞中所有激酶不加区分地绞杀，不管是活跃的还是不活跃的、好的或是坏的。

十字孢碱的存在激发了马特尔的灵感。如果海洋细菌能合成一种药物来非特异性地阻止激酶，那么化学家团队肯定可以合成某些药物只在细胞中阻止某些激酶。1986年，马特尔和莱登找到一条关键性的线索。在测试了数百万种可能的分子之后，他们发现一种骨架状化学物质，像十字孢碱一样也可以令自己结合激酶蛋白的一个裂隙，抑制其功能。与星形孢菌素不同的是，这个骨架结构是一个简单得多的化学品。马特尔和莱登可以制造出这种化学物质的几十个变体，以确定某些变体是否可以更好地与某种激酶结合。这是刻意模仿埃尔利希曾在19世纪90年代的做法——从苯胺染料中逐渐寻找出特异性，从而创造了一个新型药物世界。历史会重演，但马特尔和莱登知道，化学会更持续地重演。

这是一个要不辞辛苦、反复试错的化学游戏。马特尔团队中有一名叫于尔格·齐默尔曼（Jurg Zimmermann）的天才化学家，他创造了数以千计的亲体分子的变种，并交给细胞生物学家伊丽莎白·布奇丹格（Elisabeth Buchdunger）进行测试。布奇丹格在细胞中测试了这些新分子并清除无法溶解或有毒的分子，然后反馈给齐默尔曼重新合成，进行接力赛，寻找更特定和无毒的化学药物。齐默尔曼说："这一过程就像锁匠配钥匙，你改变钥匙的形状，然后试着开锁，合适吗？如果不合适，你就再次打磨它。"

到20世纪90年代初，这种打磨再打磨的方法已经创造了数十种结构上类似于马特尔原始激酶抑制剂的新分子。莱登把这组抑制剂用于细胞中发现的各种激酶上，发现这些分子有个特征：一种分子可能抑制src却放过所有其他激酶，而另一种可能阻止abl而放过src。现在，马特尔和莱登需要的是一种疾病能让这一组化学品有用武之地。他们需要一种由锁定的、极端活跃的、激酶驱动的癌症，让他们可以用某一特定的激酶抑制剂来杀死这种癌。



80年代末，莱登前往波士顿的达纳-法伯癌症研究所，去证实在巴塞尔合成的一激酶抑制剂是否能抑制某一特定形式的癌症。莱登会见了布莱恩·德鲁克（Brian Druker），这是一位刚刚结束了肿瘤学研习正要在波士顿建立独立实验室的新人，他对慢性粒细胞白血病这种由Bcr-abl激酶驱动的癌症特别感兴趣。

德鲁克听说莱登收集激酶特异性抑制剂，马上抓住了这个时机。他回忆说："在念医学院时我就被肿瘤学吸引，是因为读了法伯关于氨基喋呤的原始论文，它对我产生了深刻影响。法伯那一代人，曾试图凭经验找出癌细胞，但因为缺乏对癌症机理的认识而失败。法伯有正确的想法，但生不逢时。"

德鲁克则在适当的时机有恰当的想法。这一次又是像斯拉蒙和乌尔里希那样，谜题的两半拼凑在一起得出了结果。德鲁克有一组由某个特定而异常活跃的激酶驱动的慢性粒细胞白血病患者；而莱登和马特尔则合成了一系列激酶抑制剂，存储在巴塞尔的汽巴-嘉基的冷冻库中。德鲁克推想在汽巴藏品中一定埋藏着他的灵药——一种对Bcr-abl有特别亲和力的激酶抑制剂。德鲁克提出了一个雄心勃勃的合作计划：由汽巴-嘉基和达纳-法伯癌症研究所合作，在患者身上试用激酶抑制剂。这项协议没能一拍即合，因为两家机构在巴塞尔和波士顿的法律团队无法达成一致。药物能识别并结合特定的激酶，但科学家和律师却不能相互合作让患者获得药物。这个项目只是产生了卷帙浩繁的法律备忘录，然后就静静地被束之高阁。

然而德鲁克坚持不懈。1993年，他离开波士顿，在波特兰的俄勒冈卫生科学大学（OHSU）创立了自己的实验室，终于摆脱了妨碍自己进行合作实验的机构。他立即打电话给莱登，重建双方关系。莱登告诉他，汽巴-嘉基小组已经合成了更多的抑制剂，并且发现了一种和Bcr-abl有高度结合力的分子，被称为“CGP57148”。这次德鲁克吸取了他在波士顿的教训，不动声色地走进了俄勒冈卫生科学大学的法律部，只字不提这些化学品的潜力，看着律师心不在焉地在虚线上签字。他回忆道：“大家都拿我开玩笑，没有人真正想到这种药物会奏效。”两个星期后，他收到巴塞尔寄来的包裹，里面有供他在实验室进行测试的激酶抑制剂。



与此同时，慢性粒细胞白血病的临床世界正面对着一次次的失望。CGP57148从巴塞尔的莱登实验室穿越大西洋来到了俄勒冈德鲁克的手中；而仅仅在这之前几个月，也就是1992年10月，一群白血病专家抵达意大利古城博洛尼亚，参加一个关于慢性粒细胞白血病的国际会议。会议场地金碧辉煌，令人回味，维萨里曾在这些方形院落和阶梯教室里传经授艺，把盖伦的癌症理论逐一攻破。但这次会议传来的消息却不令人欢欣鼓舞。1993年，对慢性粒细胞白血病的主要疗法是异体骨髓移植，该疗法是20世纪60年代由唐纳尔·托马斯在西雅图创立的。异体骨髓移植到病人体内，虽然可能增加慢性粒细胞白血病患者的生存期，但通常收效甚微，需要大量的试验才能检测到这种收益。在博洛尼亚，就连移植医师也忧心忡忡地承认其效果微乎其微。一项研究得出结论：“虽然摆脱白血病只有依靠骨髓移植，但骨髓移植对整体生存的益处只能在少数患者身上体现出来……要评估它对生存的影响，可能需要数以百计的病例和十年的时间。”

像许多白血病专家一样，德鲁克太熟悉这个令人沮丧的文献了。“每个人都摆出说教的姿态一再地告诉我：癌症是复杂的，好像我说过它不复杂似的。”他知道越来越多的人相信慢性粒细胞白血病从本质上就是一种抗化

疗的疾病。虽然白血病是由单一的Bcr-abl基因易位引起的，但当它真正在人体内爆发的时候已经积累了许多额外的突变，制造出混乱的基因飓风，因此就连化疗师最强大的武器——移植，也已无能为力。曾经极具煽动性的Bcr-abl激酶早已被更强大的突变驱动所淹没。德鲁克担心，用激酶抑制剂控制疾病，恐怕就像点燃了森林大火之后，才想到吹灭引起火灾的火柴一样徒然。

1993年夏天，德鲁克拿到了莱登的药物，把它们加入盛在培养皿里的白血病细胞中，期待着细微的反应带来的心满意足。出乎预料，细胞系很快地发生了回应。一夜之间，施过药的慢性粒细胞白血病细胞都已经死亡，细胞培养瓶中漂满了纷乱的白血病细胞残骸。德鲁克大感惊讶。他把白血病细胞植入小鼠，形成真正的活肿瘤，并且用这种药治疗小鼠。和第一次实验效果相同，肿瘤在数天之内就消退了。这种回应还显示出一个特征：正常的小鼠血细胞安然无恙。德鲁克进行了第三个实验。他从几位慢性粒细胞白血病患者的身体内抽取了骨髓样本，然后放入培养皿中并用CGP57148进行处理。结果骨髓中的白血病细胞立即死亡。在培养皿中剩余的唯一细胞是正常的血细胞。他治愈了培养皿中的白血病！

德鲁克在《自然医学》杂志（Nature Medicine）中描述了这一发现。这是一篇精练、有力的论文——只有五个清晰、精心设计的实验，直奔一个简单的结论：“这种化合物对治疗Bcr-abl阳性白血病，可能是奏效的。”德鲁克是第一作者，莱登是资深作者，布奇丹格和齐默尔曼则是主要贡献者。



德鲁克期待着汽巴-嘉基公司会对这样的结果欣喜若狂。毕竟，这是肿瘤学终极梦想中的“爱子”——对癌细胞中的致癌基因具有精确专一性的药物。但在巴塞尔，汽巴-嘉基公司内部一片混乱。该公司已经与隔江相望的主要竞争对手制药巨人山德士（Sandoz）合并为制药巨头诺华公司（Novartis）。对于诺华公司来说，CGP57148精确的专一性正是其致命的祸根。开发CGP57148成为供人类使用的临床药物需要进一步的动物试验和临床试验，预计将耗资1～2亿美元。而美国每年仅有几千名患者受慢性粒细胞白血病折磨，花费上亿美元只能造福数千人，这让诺华公司犹豫不决。

德鲁克发现自己处在一个本末倒置的世界：学术研究者必须乞求制药公司推动产品进行临床试验。诺华公司有大一堆可预见的借口：“这个药……不会有效，它毒性太大，它赚不了钱。”1995年到1997年间，德鲁克在巴塞尔和波特兰之间飞来飞去，试图说服诺华公司继续进行该药物的临床开发。德鲁克坚持：“要么让（药物）进入临床试验，要么授权给我。做一

个决定！”如果诺华不制造这种药物的话，德鲁克认为可以让另一家制药公司来接手此事。他回忆说：“在最坏的情况下，我想我会在自己的地下室制造这种药。”

他未雨绸缪，召集了另一批医生团队进行可行的慢性粒细胞白血病患者药物临床试验，包括加州大学洛杉矶分校的查尔斯·索耶斯（Charles Sawyers）、休斯敦的血液学家穆萨·塔帕兹（Moshe Talpaz）和伦敦哈姆斯密医院的约翰·高曼（John Goldman），都是慢性粒细胞白血病领域的权威。德鲁克说：“我自己诊所里的慢性粒细胞白血病患者已无药可治了。每天从诊所回到家，我都在心里承诺要再推动诺华一下。”

1998年，诺华公司终于善心大发。同意合成并发放差不多刚够给100名左右患者试用的少量CGP57148。德鲁克可以放手一搏了，但机会只有一次。而对于诺华公司来说，其有史以来最雄心勃勃的药物研发项目，注定无法功德圆满。



我在2002年秋天第一次听说德鲁克的药物。当时我是麻省总医院的住院医师，在急诊室给病人分诊。一名实习医生叫我看一名慢性粒细胞白血病中年患者起的疹子。听了病情介绍，我凭直觉迅速做了决定。我推测病人曾接受过异体骨髓移植，而皮疹是即将到来的灾难前奏。异体骨髓中的免疫细胞正在攻击他自己的身体，这是“移植物对抗宿主的疾病”。他的预后是严峻的。需要对他施行类固醇、免疫抑制剂，并立即转入移植科病房。

但我错了。我翻阅红档案夹中的病例，没有提及移植。在检查室明亮的荧光灯下，当他伸出手做检查的时候，我发现这些皮疹只是一些零星无害的丘疹，并没有移植物反应那灰蒙蒙、斑驳的阴霾。为了找出另一种解释，我迅速地扫过他的药品清单，上面只列了一个药物：“格列卫”，这是德鲁克的药物CGP57148的新名称 ③ 。

皮疹是该药物的轻微副作用。这种药物的主要效果虽然表现得并不明显，但却非常激动人心。我在二楼病理实验室的显微镜下观察他的血液涂片：他的血细胞极其正常——当我的眼睛慢慢扫过这三行指标的时候，我屏住呼吸自言自语：“红细胞正常，血小板正常，白细胞正常。”很难把我眼前观察到的血细胞的情况和对他的诊断联系起来：白血病原始细胞一个都看不到！如果这个人有慢性粒细胞白血病，那么他缓解的力度已经彻底把这种疾病赶出视线。

到1998年的冬天，德鲁克、索耶斯和塔帕兹已经目睹了几十例这样的缓解。德鲁克用该药治疗的第一个病人是来自俄勒冈州海岸的60岁的退休列

车员。病人在当地报纸关于德鲁克的报道上读到新药的消息，立即致电德鲁克，自愿作他的“豚鼠”。德鲁克给他施用了一份小剂量的药物，然后整个下午都站在他的床边，紧张地等待任何中毒迹象。直到那天结束时，也没有什么不良反应，人还活着。德鲁克回忆：“这是该分子第一次进入人体，它很可能造成大破坏，但却没有。如释重负的感觉真是无法形容。”

德鲁克逐步地加大了剂量——25、50、85和140毫克。他的病人数量也随之增加。随着药物在患者体内剂量的加大，该药的作用也愈发明显。波特兰的一名女患者来到他的诊所时血球计数已上升到将近正常值的30倍，她的血管充满了白血病细胞，脾脏上也被坠满了。在几剂药物之后，德鲁克发现她的血球计数急剧下降，然后在一周内恢复了正常。加州大学洛杉矶分校的索耶斯和休斯敦的塔帕兹治疗的其他病人也出现了同样的反应，他们的血球计数在几周内就正常化了。

药物的消息迅速传开。格列卫的研发正好与因特网上患者聊天室的诞生齐头并进。到了1999年，患者已经在网络上交流药物试验的信息。有许多病人把德鲁克药物的消息告诉医生，然而他们发现，自己的医生对这种药物知之甚少并且表示怀疑，于是这些病人飞到俄勒冈或洛杉矶去参加格列卫的临床试验。

在I期临床试验中，54名患者接受了高剂量的药物，其中53人在使用药物的几天之后就表现出了充分的反应。患者继续服用了几周、然后是几个月的药物，恶性肿瘤细胞没有明显地在骨髓内重生。慢性髓性白血病如果不进行治疗的话，其“慢性”仅仅是相对于白血病的标准而言的：随着病情加剧，症状按照日益紧迫的快速弧线运行，大多数患者只能生存三到五年。而格列卫患者的病情呈现出明显的减速。正常细胞和恶性细胞恢复平衡，这就是血液的“消炎”（unsuppuration）。

1999年6月，许多原来的患者仍然处于深度的缓解中，格列卫显然很成功。这一成功仍在继续，它已经成为慢性粒细胞白血病患者的标准药物。现在，肿瘤学家在讨论这一致命的疾病时使用“前格列卫时代”和“后格列卫时代”这种说法。德克萨斯州MD安德森癌症中心的白血病医生哈高普·坎塔尔坚（Hagop Kantarjian）最近总结了慢性粒细胞白血病药物的影响：“在2000年之前，我们看到慢性粒细胞白血病患者时只能告诉他们，这是重病，病程会致命，预后很差，平均生存期可能是三到六年，首选疗法是异体移植……没有其他疗法……如今当我再看到慢性粒细胞白血病患者时，我告诉他们这是一种病程缓慢的白血病，预后良好，只要他们终生口服格列卫，通常都能颐养天年。”



如诺华公司所指，慢性粒细胞白血病少得几乎不构成对公众健康的祸害，但癌症是一种象征性的疾病。开创性的想法往往始于癌症生物学的边缘之地，然后回弹到这类疾病更常见的形式。而在所有形式的癌症中，白血病往往是新范式的种子。这个故事开始于1948年西德尼·法伯诊室中的白血病，它也必须从白血病开始。如果癌症是在我们的血液中，如瓦缪斯提醒我们的那样，那么似乎只有在日益扩大的包围圈里返回到这种血液的癌症之中，才是明智之举。

德鲁克药物的成功在肿瘤领域留下了深刻的印象。布鲁斯·凯伯纳在一篇社论中写道，“20世纪50年代，我还是伊利诺伊州的一名青年时，体坛被罗杰·班尼斯特的成绩（Roger Bannister）震惊了……1954年5月6日，他打破了4分钟跑1英里（1 500米）的极限，虽然只比世界纪录快了几秒钟，但他在一个下午就改变了长跑的局面……20世纪50年代末和60年代，新的纪录像成熟的苹果纷纷落地一样被打破。在癌症治疗领域，也能发生同样的事情吗？”

凯伯纳的比喻是精心挑选的。班尼斯特的1英里仍然是竞技体育史上的一块试金石。这并非因为班尼斯特树立了一个无法打破的纪录。现在1英里跑最快的纪录比班尼斯特的要快15秒多。几代人都认为4分钟代表着一种内在生理极限，仿佛肌肉注定不能动得更快，肺不能呼吸得更深。班尼斯特证明了内在极限的观念是一个神话。他打破的不是极限，而是极限的观念。

格列卫也是如此。凯伯纳继续说：“它证明了一个原则，肯定了一个作法。它表明高特异性的无毒治疗是可能的。”格列卫为癌症治疗推开了新的一扇门。以式构合成的分子（一种特别设计用来灭活致癌基因的药物）杀死癌细胞，正符合了埃尔利希所幻想的“特异亲和性”。分子靶向治疗癌症是可能的，只要研究癌细胞的深度生物学，就能找到这种疗法。

最后要提的一点是：我所说的慢性粒细胞白血病是一种“罕见病”，在“前格列卫时代”是实事求是的。同过去相比，慢性粒细胞白血病的发病率仍然没有变：每年只有几千名患者被诊断出患有这种形式的白血病。但随着格列卫进入临床，慢性粒细胞白血病的患病率，即目前活着的患者数量，却发生了极大的改变。截止到2009年，用格列卫治疗的慢性粒细胞白血病患者预期的平均生存时间为诊断后30年。根据这一生存数据，哈高普·坎塔尔坚估计，在未来10年内，美国将有25万慢性粒细胞白血病患者带病生存，并且都接受靶向治疗。德鲁克的药物将改变全美的癌症面貌，把一种原本比较罕见的疾病转变成一种相对普通的疾病。（德鲁克开玩笑说，他已经完美地实现了抗癌药的反向目标——他的药物提高了全世界癌症的患病率。）若以我们大多数人的社交网络可以扩展到大约一千人来估算，那么平均我们每个人都会认识一位正在依靠靶向抗癌药物生存的此类白血病患

者。

---

① abl最先也是在病毒中发现，后来才发现人类细胞中也存在这一基因。这重演了ras和src的故事。反转录病毒又一次“劫持了”一个人类癌症基因，把它转变成了一种致癌病毒。

② 马耳他十字（MalteseCross）：医院骑士团所使用的符号，由四个“V”字组成。——编者注

③ 这里使用的“格列卫”是商业名称，因为病人对这个药名更熟悉。CGP57148的科学名称是伊马替尼（imatinib）。这种药物也被称为STI571。

红桃皇后的奔跑

“唔，在我们国家，” 爱丽丝继续喘着气说，“你通常可以到达另一个地方，如果你可以跑得很快又跑得很久的话，就像我们刚才那样。”

“那可真是个慢吞吞的地方，”王后说，“你瞧，在我们这儿，得拼命地跑，才能保持在原地。要是想到别的地方，得再快一倍才行。”

——刘易斯·卡罗尔，《爱丽丝漫游奇镜记》（Through the Looking-Glass）

2000年8月，41岁的路易斯安那州警察杰里·梅菲尔德（Jerry Mayfield）被诊断为慢性粒细胞白血病，开始了格列卫治疗。起初，梅菲尔德的癌症对治疗发生了快速回应。他的骨髓白血病细胞比例在六个月中连续下降。他的血球计数恢复正常，症状明显改善；他感觉精神焕发，“像一个服了灵丹的新人”。但反应是短暂的，2003年冬，梅菲尔德对治疗停止反应。在休斯敦治疗梅菲尔德的肿瘤学家穆萨·塔帕兹一再增加该药的剂量希望能抑制白血病的进展。但到当年10月，依旧没有反应。白血病细胞已经再次占据了他的骨髓和血液，并侵入了他的脾。梅菲尔德的癌症已对靶向治疗产生了抗性。

现在是他们进行格列卫试验的第五个年头，塔帕兹和索耶斯已经见过几例像梅菲尔德的病例。它们比较罕见。绝大部分慢性粒细胞白血病患者依靠这种药物都保持了深入、显著的缓解，不再需要其他治疗。但偶尔也会有病人的白血病对格列卫停止响应，耐格列卫的白血病细胞恢复生长。索耶斯刚刚跨入靶向治疗的世界就迅速进入了一个靶向治疗鞭长莫及的分子世界：癌细胞怎么能抗拒直接抑制其驱动基因的药物呢？

在非靶向药物的时代，众所周知癌细胞可以通过各种巧妙的机制变得具有耐药性。有些细胞通过激活分子泵发生突变。在正常细胞中，这些分子泵能从细胞内部排出天然毒物和废物。在肿瘤细胞中，这些激活的泵从细胞内部排出化疗药物。由于免受了化疗的打击，这些耐药癌细胞成长得比其他的癌细胞快；还有一些癌细胞会激活能摧毁或中和药物的蛋白质；另外一些癌细胞迁移到体内药物鞭长莫及的避难所，如淋巴细胞白血病在脑部复发。

索耶斯发现，白血病细胞通过一个更加狡猾的机制变得能够抵抗格列卫：细胞发生突变，特异性地改变了Bcr-abl的结构，创造出一种仍然能推动白血病增长却不再能与药物结合的蛋白。通常情况下，格列卫滑入Bcr-abl中

央的一个窄小的楔形裂隙中，像一位化学家所形容的："箭头刺穿蛋白质的心脏中央。"而Bcr-abl中抗格列卫的突变，改变了Bcr-abl蛋白分子的"心脏"，格列卫因此不再能抵达蛋白质中的关键性裂隙，从而导致药物失效。在梅菲尔德的情况中，Bcr-abl蛋白的一次改变，就使它产生了对格列卫的完全抗药性，结果导致白血病的突然复发。癌症为了逃避靶向治疗，已经变换了标靶。

对索耶斯来说，这意味着克服格列卫耐药性的第二代药物需要一种截然不同的攻击方法。仅靠增加该药的剂量或发明与药物紧密类似的衍生分子是没用的。由于基因突变改变了Bcr-abl的结构，因此第二代药物需要独立的机制来阻止该蛋白质，或许可以找到另一个切入点，进入其关键性的中心裂隙。

2005年，索耶斯团队和百时美施贵宝公司（Bristol-Myers Squibb）的化学家合作，生产了针对耐格列卫的Bcr-abl的激酶抑制剂。不出所料，这种新的药物达沙替尼（Dasatinib）并非简单的格列卫的结构类似物，它通过蛋白质表面上另一个单独的分子缝隙抵达Bcr-abl的"心脏"。索耶斯和塔帕兹在耐格列卫的患者身上测试了达沙替尼，效果显著：白血病细胞再次消退。已经对格列卫产生完全抗性的梅菲尔德的白血病，2005年又一次被压制进入缓解。他的血球计数再次正常。白血病细胞从他的骨髓中逐渐消散。2009年，梅菲尔德仍然维持缓解状态，现在依靠的是达沙替尼。

就连靶向治疗也是猫捉老鼠的游戏。我们可以直接向癌症的阿喀琉斯之踵射出无数的箭，但这种疾病只需要换只脚就能隐藏这个弱点。我们和善变的对手陷入了永恒的争斗。当慢粒白血病细胞踢开了格列卫，只有用另一种不同的分子变体才能再次压制它们；而当白血病细胞再次超越这个药物时，我们就需要新一代的药物。如果我们稍微放松警惕，哪怕只是片刻，战局的天平就会倾斜。在刘易斯·卡罗尔的《爱丽丝漫游奇镜记》中，红桃皇后告诉爱丽丝，脚下的世界永远在飞快地变化，唯有不断地奔跑才能保持在原位。这也是我们对癌斗争的困境：我们被迫不停地奔跑，只是为了保持留在原地。



格列卫诞生十年以来，国家癌症研究所已经列出24种新药作为癌症靶向治疗药物。另外还有几十种药物正在研发中。这24种药物已被证明对肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肉瘤、淋巴瘤和白血病有效。有些药物如达沙替尼直接灭活基因，有些药物瞄准打击激活致癌基因的通路，就是温伯格所说的"癌症的标志"。药物安维汀（Avastin）攻击癌细胞刺激血管生长的能力，干扰血管新生；硼替佐米（又名万珂）阻断肿瘤细胞内过度活跃的蛋白质排除内部废物的机制。

多发性骨髓瘤这种免疫系统的癌症，几乎比任何其他形式的癌症更能体现这些新发现的靶向疗法产生的巨大影响。20世纪80年代，采用高剂量的标准化疗治疗多发性骨髓瘤，旧药物强烈的药效往往是消灭癌细胞同时也杀死病人。十多年来，出现了三种新的靶向疗法治疗多发性骨髓瘤，它们是万珂、沙利度胺（Thalidomide）和来那度胺（Revlimid），都是通过中断骨髓瘤细胞中已激活的通路发挥疗效。如今多发性骨髓瘤的治疗就是把这些药物与标准化疗混合匹配；肿瘤复发就更换药物；再次复发就再次更换药物。没有一种单一的药物或疗法能彻底治愈多发性骨髓瘤，它仍然是一种致命疾病。但像慢性粒细胞白血病一样，和癌症玩猫捉老鼠的游戏可以延长骨髓瘤病人的生命，而且有些反应斐然可观。1971年，确诊为多发性骨髓瘤的患者有一半左右在诊断后的20个月内死亡，另一半在10年内死亡。2008年，接受全套换药新疗法治疗的多发性骨髓瘤患者一半左右实现了5年期生存。如果生存的趋势持续下去，另一半病人将继续存活并远远超出10年。

2005年，一位确诊为多发性骨髓瘤的患者问我，他能否再多活几个月看着女儿高中毕业。2009年，他坐在轮椅上亲历了女儿的大学毕业。轮椅与他的癌症无关，那是在教小儿子打棒球时留下的意外收获。



就更广泛的意义而言，不断运动只为了保持在同一个地方这种红桃皇后综合征也同样适用于对癌作战的各个方面，包括癌症的筛检和预防。2007年早冬，我前往马萨诸塞州的弗雷明汉（Framingham）去参观可能会改变我们对癌症预防想象的试验基地。弗雷明汉是一个在深冬时节被冰冻的湖泊环绕着的美国东北部小镇，貌似平凡却是医学历史上赫赫有名的地方。1948年，流行病学家在弗雷明汉圈定了约5 000名居民，对他们的行为、习惯、相互关系及疾病，逐年详细记录，为数以百计的流行病学研究积累了宝贵的历史数据。英国推理小说作家阿加莎·克里斯蒂经常用虚构的圣玛丽米德村庄来作为全人类的一个缩影。弗雷明汉是美国流行病学的缩影。这群人在敏锐的统计透镜之下生活、繁衍、衰老、死亡，展现了难得一见的生老病死的自然史篇。

弗雷明汉的数据也应用于风险和疾病的研究。胆固醇与心脏病发作、中风和高血压，彼此间的关系都是在这里正式明确的。而在最近，这里又首当其冲地从观念上转变了对流行病学的见解。流行病学通常研究个人行为，并将它作为衡量慢性非传染性疾病的危险因素。但最近，他们提出一个截然不同的问题：是不是风险的核心不在于个人行为而在于社会网络？

2008年5月，哈佛大学的两位流行病学家，尼古拉斯·克里斯塔基斯（Nicholas Christakis）和詹姆斯·福勒（James Fowler）用这个概念来研

究吸烟的动态。首先，福勒和克里斯塔基斯画出了已知弗雷明汉的所有关系图：朋友、邻居、亲戚、兄弟姐妹、前妻、叔舅、姨姑等关系密切的网络，抽象地观察网络呈现出来的熟悉和直观的模式。有几个称为“交际者”的男女站在网络中心，通过多种关系相互联结。相比之下，还有一些人是社会网络的“独行侠”，徘徊在边缘，只与他人发生短暂的少量接触。

流行病学家把吸烟行为放入这一网络，并且在随后的几十年跟踪吸烟的模式，发现了一个值得注意的现象：“关系圈”胜过所有其他因素，能够最大地预测吸烟动力。整个人际网和谐一致地戒烟，就像同时关闭了整个电路。一起用餐的家庭也是一起戒烟的家庭。当社交网密集的交际者停止吸烟时，周围密集环绕他们的社交圈也慢慢地作为一个群体停止了吸烟。如此这般，吸烟者逐渐地局限在了所有网络的边缘，他们是社交中少数的独行侠，在城镇偏远孤寂的角落，静静地吞云吐雾。

在我看来，吸烟网络研究对预防癌症的简单模式提出了严峻的挑战。新的模式显示，吸烟和我们社交DNA的关系就好像融入我们遗传物质中的致癌基因一样息息相关。我们回忆一下卷烟的流行，它起源于某种转移扩散行为，从一处移到另一处再到另一处。士兵们为战后的欧洲带来了香烟，妇女们说服另一些妇女吸烟，而感受到商机的烟草业，则宣传香烟是社会凝聚的胶水，能够把单个人黏聚为紧密的团体。因此，吸烟行为被注入了转移的能力。如果整个网络的吸烟者可以快速地熄灭，那么他们也可以快速地点燃。如果切断弗雷明汉非吸烟者的社交纽带（或者更糟糕地，让一个有烟瘾的人成为庞大的社交网络的核心），那么就能看到这个网络整体产生巨大的改变。

这就是为什么最成功的防癌战略都会迅速瓦解的原因。只要红桃皇后的脚停止旋转，哪怕只是片刻，她都将失去自己的位置，因为她周围反转的世界会推动她失去平衡。癌症的预防同样如此。只要反烟运动失去有效性或渗透力，一如最近发生在美国和亚洲青少年中的情况，吸烟就会像一个古老的瘟疫一样卷土重来。社会行为也会发生转移，从社交网络的中心波及扩散到网络的边缘。随之而来的必定是与吸烟相关的癌症小规模爆发。

致癌物的风景也不是一成不变的。我们是狂热的化学仿造者：我们发现了提取、纯化和令分子反应以产生惊人的新分子的能力，我们已经开始在我们的周围编制新的化学宇宙。我们的身体、我们的细胞、我们的基因，都因此一再地沉浸在不断变化的分子中——农药、药物、塑料、化妆品、雌激素、食品、激素，甚至还有新形式的物理刺激，如辐射和电磁。其中有些不可避免地会致癌。我们不能对这个世界闭门不纳，或者远遁他乡。因此我们的任务就是警觉地筛选出真正的致癌物，把它们和无辜且有用的物质分开。

这件事知易行难。2004年，大量初步的科学报告提出手机产生的射频能量可能会导致一种致命的脑癌，即神经胶质瘤。而神经胶质瘤经常出现在惯于接听手机的那一侧大脑，更进一步加深了这种关联。接踵而来的是媒体极大的恐慌。但这究竟是常见现象和罕见疾病（手机的使用和胶质瘤）错误观察的巧合，还是流行病学家错失了数码时代的“尼龙丝袜”①？

2004年，英国发起了大规模的研究者着手核实这些不祥的早期报告。人们对比了患脑胶质瘤的“病例组”和未患脑胶质瘤的“对照组”中的男女使用手机的方式。2006年推出的研究报告初步确认了“右耳接听手机的男女，其右侧患脑癌的风险有所增加”。但研究人员详细认真地评估了数据，却发现一个令人费解的模式：右侧使用手机会降低左半脑患肿瘤的风险。这一现象最简单的逻辑解释就是“回忆偏倚”（recall bias）：被诊断出肿瘤的患者不自觉地夸大了自己在同侧的手机接听行为，而选择性地忘记了另一侧的接听。当报告的起草者们纠正了这种偏倚之后，胶质瘤和使用手机之间就没有可见的联系了。预防专家和手机成瘾的青少年可能会欢呼雀跃——不过好景不长。该研究完成的时候，新手机已经上市，取代了旧手机，这让那些否定两者关系的结果，也变得可疑起来。

手机的例子严肃地提醒我们，要用严谨的方法来评估新的致癌物。煽动对癌症的焦虑很容易，更为复杂的是：确定真正的可预防的致癌物质，评估其在合理剂量和与其接触程度时风险的大小；并通过科学和立法干预减少接触，延续珀西瓦尔·波特的传承。

肿瘤学家哈罗德·伯斯坦（Harold Burstein）这样描述：“世纪末的癌症驻留在社会和科学之间的交界面上。”它摆出了不止一种而是两种挑战。第一种是癌症的“生物挑战”，包括“利用日新月异的科学知识……征服这古老而可怕的疾病”。但第二种，癌症的“社会挑战”就比较敏感：强迫我们对抗自己的风俗、礼仪和行为。不幸的是，这些习惯或行为并非位于我们社会或自我的边缘，而是处在核心的位置：包括我们的饮食、我们所生产和散发到环境中的、我们选择的生育时间，以及我们如何老去。

---

① 过去用来生产丝袜的纤维都取自天然，却因价格高昂无法普及。1937年，杜邦公司的化学工程师卡罗瑟斯偶然发现能够人工合成一种像拔丝土豆那样坚硬、耐磨、纤细柔韧的细丝，这就是尼龙。尼龙的诞生击溃了当时横行一时的日本真丝出口业，成为了丝袜制造的最佳物料。尼龙丝袜成为了20世纪女人们最狂热的追求之一。——编者注

十三座山脉

“每一种病，

都是音乐的问题；

每一种治愈，

都是音乐的疗方。”

诺瓦利斯如是说。

——W. H. 奥登（W. H. Auden）

癌症研究的革命，一言以蔽之就是：癌症，本质上是一种基因性疾病。

——伯特·福格尔斯坦

早在2004年夏天，当我开始写作这本书的时候，我常被问及计划如何收尾。我总是闪烁其词或者避而不答，会小心翼翼地说：我不知道；或者我不确定。其实，我是知道的。说实话，我确信无疑，尽管我还没有足够的勇气对自己承认，但我一定会以卡拉病情的复发和死亡作为这本书的结束。

然而，我错了。2009年7月，正是我在显微镜下观察着卡拉的骨髓细胞，确诊她首次缓解五年之后，我带着一束花，开车前往她在马萨诸塞州伊普斯维奇的家。那天早上天气阴霾，异常闷热，昏暗的天空一副风雨欲来的架势。就在我离开医院之前，我迅速扫了一眼自己在2004年写下的卡拉入院的第一页病历。我尴尬地回忆起在我写这页纸的时候，曾经猜测卡拉甚至熬不过诱导化疗阶段。

但她做到了；一场惨烈的个人抗战已经结束。急性白血病，五年无复发，这几乎是治愈的代名词。我递给她那束杜鹃花，她站在那里看着那些花，默默无语，对这个得之不易的胜利似乎无动于衷。今年早些时候，我忙于临床工作耽误了两天才电话告诉她骨髓活检为阴性的消息。她早从护士那里听说结果已经出来了，而我的拖延令她陷入了可怕的抑郁之中：在24小时内，她已经说服自己接受白血病的复发，而我的犹豫则表明了厄运即将降临。

肿瘤医生和病人之间，似乎由一种比原子还小但更强烈的力量连接着。因

此，它虽然微不足道，对我来说，仍然是一个胜利。我坐在卡拉的桌旁，看着她直接从水龙头给她自己接出来一杯没有净化的水，水没有过滤。她容光焕发，双眸半闭，仿佛内心正放映着浓缩了五年的种种经历。她的孩子们在隔壁房间里和他们的苏格兰梗犬嬉戏，浑然不知他们的母亲刚刚通过的这个具有里程碑意义的日子。所有这一切都是最好的。苏珊·桑塔格在《疾病的隐喻》一书的结尾处写道："我这本书的目的，是要安抚想象力而不是激发它。"我这次访问卡拉的目的也是如此，是为了宣布她的病好了，让她的生活恢复正常，并要割断一个把我们绑在一起长达五年的纽带。

我问卡拉对自己活过这个梦魇有什么感想。那天早晨，我从医院开车到她家，用了一个半小时才穿过路上拥堵的车流。而她怎能在那些阴郁漫长的夏天每天开车到医院，在病房花几个小时等待血检结果，接着得知血球计数过低不能安全接受化疗，然后调头回家，第二天再来，重复同样的过程？

她说："没有选择。"几乎是无意地指向孩子们玩耍的房间。"朋友经常问我是否觉得这个疾病在某种程度上让我的生活变得不正常了？我也一再地告诉他们同样的话：对于一个生病的人，这就是他们新的正常态。"



直到2003年，科学家知道细胞的"正常"和癌细胞的"异常"之间，主要区别在于积累的基因突变（如ras、myc、Rb和neu）释放了癌细胞的标志性行为。但这种对癌症的描述是不完整的。它带来了一个不可避免的问题：真正的癌症中有多少这样的突变？个别癌基因和肿瘤抑制基因已被分离出来，但真正人类肿瘤的完整突变基因究竟是什么？

2003年，"人类基因组计划"（Human Genome Project）完成了测量正常的人类基因组的全序列。随之而来的，是并不为大众熟知但更为复杂的项目——对几种人类癌细胞的基因组进行完整测序。被称作"癌症基因组图谱"（Cancer Genome Atlas）的努力一旦完成，就会令"人类基因组计划"在所涉及的范围上相形见绌。测序工作涉及世界各地的几十个研究团队。参加癌症测疗的初步名单包括脑癌、肺癌、胰腺癌和卵巢癌。"人类基因组计划"将提供正常的基因组，供癌症的异常基因组进行并列对比。

正如"人类基因组计划"的领导人弗朗西斯·柯林斯（Francis Collins）所描述的那样，其结果将汇编成一部"巨大的图谱"——汇集最常见癌症的每一个基因的突变："当处理了50种最常见的癌症类型之后，仅是测序的DNA的庞大数量就相当于10 000个"人类基因组计划"。因此这个梦想，必须要以野心配上对新兴科学机遇的实际评估，方能打一场聪明的胜仗。唯一可

以适当描述这个项目的比喻是地质学，“癌症基因组图谱”不是一个基因一个基因地理解癌症，而是绘制出癌症的整个领域：通过对几种类型的肿瘤进行全基因组测序，将确定每一个单一的突变基因。这将代表着开始绘制全面的“地图”，也就是玛吉·詹克斯在她最后一篇文章里让人无法释怀的预言。

有两个团队在对癌症基因组进行测序中遥遥领先。其一是癌症基因组图谱联盟，拥有多个分布在数个国家的几个实验室的相关合作团队；其二是约翰斯·霍普金斯大学科学家伯特·福格尔斯坦的团队，他们已经组装了自己的癌症基因组测序设备，募集了民间资金，并率先比对出包括乳腺癌、结肠癌、胰腺癌的基因组测序。2006年，福格尔斯坦团队分析了11种乳腺癌和结肠癌的13 000个基因，揭示了第一个具有划时代意义的测序结果。（虽然人类基因组总共包含约20 000个基因，但福格尔斯坦团队最初的设备只能测定13 000万个。）2008年，福格尔斯坦团队和癌症基因组图谱联盟扩大了研究范围，对十几个脑瘤样本的上百个基因进行了测序。到2009年，卵巢癌、胰腺癌、黑色素瘤、肺癌和几种白血病的基因组序列已经比对完成，推出了每个类型肿瘤突变的完整目录。

或许没人像伯特·福格尔斯坦那样认真细致的虔诚研究渐成气候的癌症基因组。他总穿着蓝色的牛仔裤和皱巴巴的运动衫，生性诙谐有趣又充满活力。前不久福格尔斯坦在麻省总医院一间座无虚席的礼堂中就癌症基因组发表演讲，试图通过几张幻灯片描述这一庞大的发现。福格尔斯坦面临的是一项如园林艺术家一般的挑战——如何用寥寥几笔表达某一地区的形态（在这里是基因组的“地区形态”）？图片如何能描述一个地方的本质？

福格尔斯坦对这些问题的解答很漂亮地借鉴了传统园林大师谙熟于心的技法：负空间用来表现辽阔，正空间则表达细节。为了全景式地观察癌的基因组景观，福格尔斯坦把整个人类基因组展开，就好像它是在一张方纸上曲曲折折的线条（科学总是回顾它的过去：“有丝分裂”正是来自于希腊语的“丝线”，在这里，又产生了共鸣）。在福格尔斯坦的图中，人类1号染色体基因组中的第一个基因占据了纸张的左上角，第二个基因在它下面，依此类推，面曲曲折折穿过整页，直到第23号染色体的基因占据了页面的右下角。这是正常的未突变的人类基因组的宏伟展示，也是癌症发生的“背景”。

在这种负空间的背景上，福格尔斯坦置入了突变。每一次癌症出现的突变基因，就以圆点被标在图上。随着任何基因突变频率的增加，这些点就长高成为山脊和山丘，进而连成山脉。于是，在乳腺癌中最常见的突变基因，就被用高耸的山峰来表示，而很少发生变异的基因，则由小山丘或平点表示。

纵观全图，乍看之下癌症基因组实在令人沮丧：突变杂乱地分布在染色体中。在乳腺癌和结肠癌的个体标本中有50～80个基因突变；胰腺癌有约50～60个；甚至往往发生于较早年龄段的脑癌，原本预计只会积累较少的基因突变也有约40～50个。

只有少数癌症明显地独立于这一规律之外，它们在整个基因组中拥有的基因突变相对较少。其中之一是一个古老的罪魁祸首，急性淋巴细胞白血病：只有5～10个基因变异，分布在其基因组的原始景观中 ① 。事实上，这种白血病的基因异常相对较少，这可能也是该肿瘤能如此轻易地被具细胞毒性的化疗消灭的原因之一。科学家推测，那些仅携带少量突变基因的简单肿瘤本质上更容易受到药物的影响，因此本质上也就更容易治愈。如果是这样，则高剂量化疗治愈白血病和其未能治愈其他大多数癌症之间的奇怪差异就有着深层的生物学原因。用来寻找抗癌“普世性治疗”的肿瘤从基因上就不具有普世性。

福格尔斯坦发现，与白血病相反，更常见癌症的基因组充满了基因混乱：突变、突变，再突变。一名43岁的女人乳腺癌样本有127个基因突变，相对于她体内的基因几乎每200个中就有1个突变。即使在单一类型的肿瘤中，这种突变的异质性也让人畏惧。如果对比两种乳腺癌标本，就会发现突变的基因有很大的不同。福格尔斯坦说：“最后，癌症基因组测序验证了百年来的临床观察，每一位病人的癌症都是独一无二的，因为每一个癌症的基因组都是独一无二的。生理异质性就是基因异质性。”正常的细胞都是相同的；恶性细胞各有各的毒性。 ②

在别人看来基因景观处于惊人的混乱之中，但福格尔斯坦却独具慧眼地从乱局中看出了规律。他认为癌症基因组中的突变有两种形式，有些是被动的，随着癌细胞分裂积累由于DNA复制出错导致的突变，但这些突变并没有对癌的生物机制产生影响。随着细胞的分裂，它们被动地附着在基因组中，它们的存在是无法否认的，但也是无关紧要的。这些都是“旁观者”突变或“乘客”突变。福格尔斯坦称“它们是搭顺风车的”。

其他基因突变则不是被动的玩家。这些改变的基因不同于乘客突变，它们直接刺激癌细胞的生长和生物行为。这些都是“司机”突变，在癌细胞的生物机制中发挥了至关重要的作用。

每一个癌症细胞都拥有一些司机突变和乘客突变。在43岁妇女的乳腺癌样本中有127个突变，只有大约10个和其他肿瘤的实际增长与生存有关，而其余的可能是由于癌细胞中基因复制错误而产生的。这两种形式的突变虽然功能不同，却不容易区分。科学家可以使用癌症基因组鉴定出直接刺激癌症增长的某些司机基因。由于乘客突变是随机发生的，它们被随机分布在整个基因组中。另一方面，司机突变打击的是关键的致癌基因和肿瘤抑

制基因，这种基因在基因组中存在的数量很有限。这些突变基因如ras、myc和Rb，出现在一个又一个的样本中。它们在福格尔斯坦的地图上是山脉，而乘客突变通常被标记为山谷。但在一个未知的基因发生突变时，不可能预测该突变是重要的还是无关紧要的，是司机还是乘客，是藤壶③还是引擎。

癌症基因组中的山脉就是某种形式的癌症中最常见的基因突变，它们还具有另一种性质：可以组织成主要的癌症通路。在最近的一系列研究中，霍普金斯大学福格尔斯坦的团队使用了另一种策略重新分析了目前癌症基因组中呈现的突变。他们不是侧重于癌症中单个基因的突变，而是列举了癌细胞中突变的通路数量。任何一个基因在ras-Mek-Erk通路组成部分的突变，都会被列为"ras通路"突变。同样，如果细胞在Rb信号通路的任何部分突变，也会被列为"Rb通路"突变。依此类推，直至所有的司机突变都被组织成通路。

在一个癌细胞内究竟有多少条通路失调？福格尔斯坦发现，通常情况下在11到15个之间，平均为13个。以一个个基因分析的突变，其复杂性仍然是巨大的，任何肿瘤都有大量的突变基因，遍布于整个基因组。但所有类型的肿瘤中失调的核心通路都是一样的，即使造成每一个失调通路的特定基因在各个肿瘤中述自相同。或许某一膀胱癌样本中，激活的是ras，在另一个样本中则是Mek，而在第三个样本中就是Erk，总之，都是ras-Mek-Erk通路的某些关键因素失调。

简而言之，癌症基因组的混乱是骗人的。如果仔细聆听，就能听懂其中的规律和原则。癌症的语言符合文法、有条不紊，甚至——我会稍带些犹豫：相当漂亮。基因和基因对话，通路和通路交谈，用完美的声调，产生一种既熟悉又陌生的音乐，愈演愈烈，直到达到致命的节奏。在看似势不可挡的多样性之下是深藏的基因一致性。表面上看起来大相径庭的各种癌症，常常产生于相同或类似的通路失调。一名科学家最近提出："癌症，确实是一种通路的疾病。"



这可以是一个非常好的消息，也可以是一个非常坏的消息。癌症悲观者着眼于不祥的数字——13，发现自己心灰意冷。11到15个核心通路的失调，对癌症疗法构成了巨大的挑战。肿瘤学家是否需要13种独立的药物，去攻击13个独立的通路，以使癌细胞"正常化"？鉴于癌细胞的狡猾，当一个细胞对13种药物的组合产生抗性时，我们是否需要另外13种药物？

不过抗癌乐观主义者认为13是一个明确的数字。这是一种解脱：在福格尔斯坦确定这些核心通路之前，癌症的突变复杂性似乎接近于永无止境。事

实上，在任何特定类型的肿瘤中，基因以层级组织形成通路表明可能存在更深的层级。也许攻击诸如乳腺癌或胰腺癌这类复杂的癌症，并不需要瞄准所有13个通路，或许某些核心通路会特别地对治疗做出反应。最好的例子可能是芭芭拉·布拉德菲尔德的肿瘤，这个肿瘤深深地沉迷于Her-2，靶定这一关键基因就能化解肿瘤，促成长达数十年的缓解。



从一个基因到另一个基因，然后是从一条通路到一条通路，我们清楚地看到了癌症生物学的冰山一角。许多类型的肿瘤突变包括它们的丘陵、山谷和山脉，其完整的图谱将很快完成，并且其突变的核心通路将得到完全的确定。古谚云：山外有山。一旦鉴别出这些突变，就需要确定这些突变基因在细胞生理上的功能。我们需要重述过去的一个模式来通向新的知识——从解剖学到生理学，再到治疗。癌症基因组测序代表了对癌症的遗传解剖。就像19世纪魏尔啸从维萨里的解剖学上纵身一跃进入癌症生理学一样，科学必须做一个从分子解剖学到癌症分子生理学的飞跃。我们很快就会知道突变基因是什么。而真正的挑战是理解突变基因的作用。

这种从癌症的描述性生物学到功能性生物学的重大转变，将为癌症医学带来三个新方向。

第一个是癌症治疗的新方向。一旦确定在任何特定癌症的关键性司机突变，我们将需要寻找靶向疗法来针对这些基因。这并非纯是空想：针对在许多癌症中突变的13条核心通路的某些抑制剂已进入临床领域。作为单独的药物，这些抑制剂中有些只有比较一般的反应率。现在的挑战是，要确定哪些药物组合可能在不杀死正常细胞的情况下抑制癌细胞的生长。

2009年夏天，DNA结构的共同发现者詹姆斯·沃森在《纽约时报》发表了一篇文章，他的观点发生了显著的转变。1969年在美国国会作证的时候，沃森曾抨击发动抗癌战争早的离谱。40多年后，他不再武断："我们很快就会知道折磨我们的主要癌症背后所有的基因变化。即使我们还不知道所有的致癌信号在细胞中传输的主要通路，我们也已经知晓了大部分。有大约20个信号阻断药物，已经表明能阻止小鼠的癌症，并且正在进行临床试验。少数药品，如赫赛汀和特罗凯（Tarceva）也得到了食品与药品管理局的批准，已经在广泛使用。"



第二个新方向是癌症的预防。到目前为止，预防癌症一直依靠两种相互独立、方向迥异的方法，通过各自的研究试图找出可以预防的致癌物质。有一种是密集的对人类的研究，往往通常规模较大，把特定形式的癌症与危

险因素联系起来，比如多尔和希尔的研究，确定吸烟为患肺癌的危险因素。另一种是众多的实验室研究，基于致癌物导致细菌突变或激发动物或人的癌前病变的能力，确定致癌物。比如布鲁斯·埃姆斯的捕捉化学诱变剂的实验，或马歇尔和沃伦确定了幽门螺旋杆菌是导致胃癌病因的实验。

但是，重要的可预防的致癌物质，可能通过两种策略逃避我们的侦测。敏感的癌症风险因素需要庞大的人口研究；影响越微妙，就越需要较大的人口。开展如此庞大、笨重、并在方法学上极具挑战性的研究是相当困难的，而且资金的筹措也是个问题。相反地，一些重要的癌症诱变剂不容易被实验室试验所捕获。正如埃瓦茨·格雷厄姆失望地发现，即使是烟草烟雾这种最常见的人类致癌物也不容易诱发小鼠肺癌。布鲁斯·埃姆斯的细菌试验也无法确定石棉是诱变剂④。

最近的两个争议突出强调了流行病学中的这类盲点。2000年，英国的所谓“百万妇女研究”项目发现，以激素取代疗法用于缓解妇女更年期症状的雌激素和孕激素是导致雌激素阳性乳腺癌发病和死亡的主要危险因素。从科学的观点来看，这是一件令人尴尬的事。在布鲁斯·埃姆斯的试验中，雌激素并未被列为诱变剂，低剂量的雌激素也不会引起动物的癌症。但自20世纪60年代以来，这两种激素就被认为是ER阳性乳腺癌亚型的病理激活剂。比特森的手术和他莫昔芬通过阻断雌激素缓解乳腺癌，所以有理由推断外源性雌激素可能是引发乳腺癌的原因。如果采取了吸收癌症生物学的先见之明形成的更综合的预防癌症的方法，或许人们早已预测出这种诱发癌症的行为，并优先对上百万人进行了关联分析，进而可能已拯救了成千上万妇女的生命。

第二个争议的前奏也开始于20世纪60年代。自1962年，蕾切尔·卡森的《寂静的春天》出版以来，环保活动家就尖声地指责：美国癌症发病率的不断上升要部分地归咎于不加区别地过度使用农药。几十年来，这种理论催生了激烈的争论、积极的行动和公众宣传运动。然而，尽管这一假设有其可信度，但直接表明某些具体的农药是致癌物的大型人类实验却迟迟未曾出现，动物研究也一直没有定论。高剂量的DDT和杀草强（氨基三唑）虽已证实可导致动物癌症，但还有成千上万种被指为致癌物的化学品仍然未得验证。我们需要再一次采用整合性的方法。确认癌细胞中关键的激活通路可能会提供一种更敏感的、通过动物实验发现致癌物的检测方法。在动物实验中，一种化学品可能不会造成明显的癌症，但可能会显示可激活癌症相关的基因和通路，从而为其潜在致癌性提供强大的证据。同样，我们现在知道营养方式和罹患特定形式癌症的风险之间也有关联，但这一领域仍处于萌芽阶段。低纤维、红肉丰富的饮食增加患结肠癌的风险，肥胖与乳腺癌相关；但还有许多这样的关联依旧未知，特别是在分子层面。

2005年，哈佛流行病学家戴维·亨特（David Hunter）主张：传统的流行

病学、分子生物学和癌症遗传学的整合将产生新形式的流行病学，在癌症防治方面会展现出更强大的能力。亨特认为："传统的流行病学关注接触致癌物与癌症结果之间的关系，原因（接触）和结果（癌症）之间的一切都被视为'黑匣子'……在分子流行病学中，流行病学家将通过检查接触致癌物和发病或病情进展之间的中间事件来打开'黑匣子'。"

对癌症分子层面的了解，不仅造福了癌症预防而且令癌症筛检重生。乳腺癌BRCA基因的发现，标志着癌症筛检和癌遗传学的成功整合。20世纪90年代中期，在前十年成果的基础上，研究人员分离出两个大幅增加了罹患乳腺癌的风险的相关基因：BRCA-1和BRCA-2。遗传BRCA-1基因突变的妇女一生中有高达50%～80%的风险罹患乳腺癌，是正常人的3～5倍（该基因同时也会提高卵巢癌的风险）。目前，对这种基因突变的检测已经被纳入预防措施。筛检发现的两个基因突变呈阳性的女子，将接受乳房核磁共振造影（MRI）等更敏感的成像技术来深入筛检。有BRCA基因突变的妇女可以选择服用他莫昔芬预防乳腺癌，这在临床试验中已经证明是有效的。或者更激进的作法是，有BRCA突变的妇女或许会在癌变之前预防性地切除乳房和卵巢，这是另一种可以显著降低患乳腺癌概率的策略。一名BRCA-1突变的以色列妇女发生单侧乳腺癌后选择了这一作法，她告诉我说，她的选择至少有一部分是象征性的："我拒绝癌症侵入我的身体，我的乳房现在对我来说除了是癌症的温床外，别无意义。它们伤害我的身体，影响我的生存。我找到了外科医生，要求切除它们。"



第三个，可以说是癌症医学最复杂的新方向，是整合我们对异常基因和通路的认识，把癌症的行为作为一个整体来进行解释，从而形成更新知识、发现和干预治疗的循环。

癌细胞最具挑衅的行为之一就是它的永不泯灭，任何单一基因或通路的激活都无法解释这一点。快速的细胞增殖、无视停止增长的信号、或肿瘤血管生成都可以用癌细胞内ras、Rb、或myc等通路的异常激活或灭活来解释。但科学家无法解释癌症为何能持续增殖扩散不休。大多数正常细胞，甚至快速增长的正常细胞，在繁殖了几代之后就耗尽了分裂的能力。是什么使癌细胞一代又一代地不断分裂，而不会衰竭耗尽？

对于这个问题正在逐渐形成一个答案，但颇有争议的是：癌症的不朽也同样借自正常的生理机制。人类胚胎和成年人的许多器官都有少量具有不断再生能力的干细胞。干细胞是人体重建的储备库。例如，人体的全部血液可以来自某个单一强大的隐藏在骨髓中的造血干细胞。正常情况下，这些造血干细胞只有一部分是活跃的，其余的都处在静止状态、沉睡之中。但如果血液因受伤或化疗突然大量消耗，干细胞就被唤醒，并开始以惊人的

繁殖力进行分裂，产生成千上万的血细胞。在几周内，一个单一的造血干细胞就可以为整个人类机体补充新的血液，然后再通过未知的机制自我催眠，回复到睡眠状态。

一些研究人员认为，相似的过程也不断发生在癌症中，或至少发生在白血病中。20世纪90年代中期，在多伦多工作的加拿大生物学家约翰·迪克（John Dick）推测，人类白血病细胞中的一小群细胞，也有这种无限的自我更新行为。这些肿瘤干细胞是癌症产生和再生的永久的储备库。当化疗杀死了大部分的癌细胞时，这些干细胞中残存的一小群更能抵抗死亡的细胞就会再生，更新癌细胞，因此在化疗后催生癌症复发。事实上，癌症干细胞已经获得正常干细胞的行为，通过激活同样的基因和途径实现永生。所不同的是它们无法像正常干细胞那样回到生理睡眠状态。于是可以认为癌症在试图效仿一个再生器官；或者更令人不安的是在效仿一个再生的有机体。其对永生不朽的追求正反映了我们自己的追求，埋藏在我们的胚胎和器官重生中的一种追求。有一天，如果癌症成功了，它将产生一个比其宿主更加完美的生命，具有不死的特性和增殖的动力。有人可能会认为，在我的实验室中取自30多年前已亡女子的白血病细胞，已经达到了这种形式的“完美”。

如果将癌细胞不断模仿、腐蚀、和妨碍正常生理功能的能力发挥到逻辑的极限，就会引出一个不祥的问题：什么是“正常态”？卡拉说：“癌症，就是我的新正常态”。很可能，癌症对我们也是正常态，我们注定最终走向致命的结局。的确，随着在一些国家受癌症影响的人口比例无情地从1/4增长到1/3、再增长到1/2时，癌症无疑将成为无法避免的新正常态。于是问题就不再是我们在生命中是否会遇到这种永恒的疾病，而是我们何时会遇到它。

---

① 到目前为止，急性淋巴细胞白血病基因组的完整测序尚未完成。这里描述的改变是基因的缺失或扩增。详细测序可以揭示突变基因数量的增加。

② 这里，作者套用了列夫·托尔斯泰在《安娜·卡列尼娜》中的经典句式——幸福的家庭都是相同的，不幸的家庭各有各的不幸，暗指肿瘤对患者及其家庭的影响。——编者注

③ 藤壶（barnacle）是附着在海边岩石上的一簇簇灰白色、有石灰质外壳的小动物，不但能附着在礁石上，而且能附着在船体上，任凭风吹浪打也冲刷不掉。——编者注

④ 小鼠自身过滤了焦油中的许多致癌成分。石棉通过在体内导致疤痕的炎症反应引发癌症。细菌不会产生这种反应，因此对石棉“免疫”。

阿托莎的战争

我们老了一百岁，而这却在仅仅一小时内降临，

仿佛转瞬之间。

——安娜·阿赫玛托娃（Anna Akhmatova）“纪念1914年7月19日”

是时候了，也是我该离开的时候了。就像一个比同代人活得久的老人感到空虚中的悲哀。那个晚上，斯托哥罗托夫觉得病房不再是他的家了，虽然……同样的老病号们也一再地追问同样的老问题，就好像这些问题从来没有被问过一样…… 他们能不能治好我的病？还有其他疗法可用吗？

——亚历山大·索尔仁尼琴《癌症楼》

1973年5月17日，西德尼·法伯在波士顿病逝七周之后，他的一位老朋友海勒姆·甘斯（Hiram Gans）在追悼会上朗读史文朋（Swinburne）在《弃园》（A Forsaken Garden）中的诗句：

此时此地在他的胜利之中一切都已摇摇欲坠，

他张开双手伸向废墟，

宛如在自己陌生的祭坛上自杀的神祇，

死神静躺死亡。

细心的听众可能已经注意到，这是特殊而故意逆转的时刻。癌症快要死了——它的尸体四脚朝天地在祭坛上伸展着——死神静躺死亡。

这一景象非常符合法伯和他的时代，但直到今天它的本质仍然纠缠着我们。最终，每一部传记都会面临主角的死亡。那么癌症的终结是否能在未来成为可能？有没有可能从我们的身体和社会中永远根除这种疾病？

这些问题的答案深埋在这不可思议的疾病生物学中。我们已经发现，癌症缝在我们的基因组上。致癌基因来自一些负责调节细胞生长的基础基因突变。当DNA被致癌物质所损坏的时候，突变就会在这些基因中累积；不仅如此，在细胞分裂时，基因复制产生的随机错误也可以引起基因突变。前者也许可以预防，但后者却是内源性的。癌症是我们生长中的一个缺陷，这个缺陷深深根植于我们自身。我们摆脱自身的癌症依赖于摆脱自身衰

老、再生、愈合、繁殖的生理过程。

科学体现了人类想要理解自然的渴望；而科技将这种渴望与控制自然的野心结合到了一起。这两种冲动息息相关：要控制自然必先理解自然。但干预的动力却是科技所独有的。因此，从本质上说，医学是一门科技艺术，它的核心是通过干预生命本身来改善人类生活的愿望。从概念上讲，抗癌战争把科技的理念推到极致，因为被干预的主体正是我们的基因组。究竟有没有能区分开恶性生长和正常生长的干预手段，其答案尚未可知。也许，癌症和我们自己的那些好斗、生殖力旺盛、有攻击性和适应性强的细胞和基因是孪生子，不可能从我们的身体中分割。也许癌症界定了我们与生俱来的生存界限。随着我们的细胞分裂和身体衰老，突变一层又一层地无情累积，癌症很可能是我们作为生物发展的终点。

但我们的目标可以定得更适度一点。牛津大学理查德·皮托办公室的门上挂着多尔最喜爱的格言之一："因老而死不可避免，未老先死不可发生。"多尔的想法代表的是抗癌战争更合理、更接近的胜利目标。我们可能注定要与这一古老的疾病生死相连，并不得不在人类可预见的未来和它玩猫捉老鼠的游戏。但如果能在衰老之前阻止癌症带来的死亡，如果治疗、抗药、复发和更多的治疗这些可怕的游戏能使生命延长，那么就能转变我们对这个古老疾病的想象。就我们对癌症的理解而言，这种改变所代表的科技胜利和我们历史中的其他胜利都不同：这将是一个战胜我们自身宿命的胜利，一个战胜我们的基因组的胜利。



不妨通过思想实验来想象一下这个胜利。公元前500年可能罹患了乳腺癌的波斯王后阿托莎 ① 。想象一下她的穿越——在一个接一个的时代里出现、重现。她是癌症界的道连·格雷（Dorian Gray） ② ：当她行进在历史的轨道上，她的肿瘤却凝固在同样的病情分期和发展中。阿托莎的病例让我们可以概述癌症治疗上已有的进步，并揣测它的未来。治疗和预后在最近的四千年里发生过怎样的转变？而在随后的新千禧年里，阿托莎又会是什么样的命运？

首先，让阿托莎回到公元前2500年埃及伊姆霍太普的诊室。伊姆霍太普给阿托莎的疾病用我们念不出的象形文字命名。他做出了诊断，但谦卑地说"没有治疗方法"，就此结束。

公元前500年，阿托莎在自己的宫廷自行开出了处方，由她的希腊奴隶执行了最原始的乳房切除术。200年后，在色雷斯，希波克拉底将该肿瘤确诊为"karkinos"这个响彻古今的名字。公元168年，克劳迪亚斯·盖伦对该病的普遍诱因做出了推断：黑胆汁系统性过量，被困的忧郁症最终爆发为

肿瘤。

千年岁月，一闪而过；困于阿托莎体内的黑胆汁被净化了，但肿瘤依然继续生长、复发、侵袭和转移。中世纪的外科医生对阿托莎的疾病虽仅略知皮毛，但他们却会用刀切除肿瘤。一些人用青蛙的血、铅板、山羊粪、圣水、螃蟹膏和腐蚀性化合物来治疗。1778年，在伦敦约翰·亨特的诊所，她的癌症得以分期——早期的、局部性的乳腺癌，或者晚期的、侵袭性的癌症。对于前者，亨特建议局部性的手术；对于后者，只能“遥表同情”。

当阿托莎在19世纪再度现身的时候，恰逢一个外科手术的新世界。1890年，在霍尔斯特德位于巴尔的摩的诊室里，用迄今为止最大胆和最具决定性的疗法根治性乳房切除术对阿托莎的乳腺癌进行治疗，切除大块肿瘤和深处的胸部肌肉，以及腋窝和锁骨下的淋巴结。20世纪初，放射肿瘤学家试图用X射线局部消除肿瘤。到50年代，新一代的外科医生学习将这两种策略结合使用。虽然只能适度地缓和，但阿托莎的癌症可以通过简单的切除术进行局部治疗，或者是乳房肿瘤切除辅以放疗。

70年代，新疗法出现。阿托莎手术后伴有辅助化疗，以减少复发的概率。她的肿瘤经测试对雌激素受体呈阳性，因此他莫昔芬这种抗雌激素药物也被加入防止复发。1986年，她的肿瘤被进一步发现是Her-2基因扩增型。除了手术、放射、辅助性化疗和他莫昔芬，还接受赫塞汀进行靶向治疗。

要列举所有的干预对阿托莎生存的确切影响是不可能的。试验背景的改变不允许对阿托莎在公元前500年的命运与1989年的命运进行直接的比较。但是外科手术、化疗、放疗、激素疗法和靶向疗法也许能将她的存活时间增加17～30年。如果阿托莎在40岁被诊断出肿瘤，那么她极有希望庆祝自己的60岁生日。

90年代中期，阿托莎乳腺癌的控制出现了转机。根据她早年的诊断加上她的阿契美尼德王族血统，有人质疑她是否携带了BRCA-1或BRCA-2的突变基因。经过基因组的测序，果然发现一个突变基因。她参加了一个密集筛检的项目，检测正常乳腺中是否有肿瘤的出现。她的两个女儿也接受了检测，结果发现BRCA-1基因呈阳性反应。因此，她可以选择是以密集筛检、预防性双侧乳房切除，还是服用他莫昔芬预防侵略性乳癌的发生。对阿托莎女儿的筛检和预防的效果是激动人心的。通过核磁共振发现其中一个女儿的乳腺中有块状物，经进一步化验确定是乳腺癌，进而在它的早期即未蔓延的阶段进行了手术移除。另一个女儿则选择做了预防性双侧乳房切除术，通过先发制敌地切除确保余生免受乳腺癌之扰。

现在把阿托莎送到未来。到2050年，阿托莎会带着一个拇指大的闪存盘来到她的乳腺肿瘤医生的诊室，这个闪存盘里包含其癌基因组的完整序列，

同时还可识别每个基因中的相应突变。这些突变会被编成关键的通路，经过计算就可以确定癌症生长和存活的通路。因此，利用靶向治疗来对抗这些通路，以阻止术后肿瘤复发。她将接受一些靶向药物的结合治疗；而当她的癌症发生突变时，药物会转换为第二种抑制剂；当癌症再次突变时，药物又会随之转换。无论是为了预防、治疗还是减缓她的疾病，她都有可能会终身服用某些药物。

不容置疑，这是一种进步。但在赞叹阿托莎的存活之前，我们先要把它放在一个适当的角度。如果阿托莎在公元前500年得的是转移性胰腺癌，在这2 500年中，预后也不过多延长几个月。如果阿托莎得了经不起手术的胆囊癌，几个世纪后她的存活时间也只会发生轻微的改变。即使乳腺癌在结果上也有显著的异质性。如果阿托莎的肿瘤已经转移，或者对雌激素受体的反应呈阴性，对Her-2反应呈阴性，对标准的化疗没反应，那么她的存活机会自亨特诊所时代开始就已经注定不会改变了。如果阿托莎得的是慢性粒细胞白血病或霍奇金病，与上述相反，她的寿命可能会延长30~40年。

癌症未来轨迹的不确定性，部分是因为我们不了解其异质性的生物学基础。例如，我们仍然没有彻底了解胰腺癌和胆囊癌为什么和慢性粒细胞白血病与阿托莎乳腺癌有如此明显的差异。然而，我们确定的是，即使拥有癌症生物学的知识，仍不能将癌症从我们的生活中彻底根除。正如多尔的建议和阿托莎的缩影，我们应该专心于延长寿命而不是消灭死亡。赢得这场抗癌战争的最佳方法是重新定义胜利的含义。



阿托莎的曲折旅程也提出了一个暗含于此书的问题：如果我们对于癌症的理解和治疗总是不断地颠覆，那么又怎能利用癌症的历史来预测它的未来呢？

1997年，美国国家癌症研究所所长理查德·克劳斯纳回应关于癌症的死亡率在整个90年代保持一成不变的报告时指出，前十年的医学状况对下一个十年几乎没有什么影响。“好的历史学家总是远远多于好的预言家，”克劳斯纳写道，“想预测科学发现是极其困难的，因为它常常受意外信息的超凡洞察力所推动。经典的例子就是弗莱明在发霉的面包上发现了青霉素，意外发现带来的长远影响是不能轻易预测的；当然也无法预测到病毒学技术的发展，对脊髓灰质炎病毒的培养和疫苗的产生，导致铁肺技术骤然终结。任何由历史推测未来的做法，都预设了一个静态的发现环境，它们是对立统一的。”

在某种程度上，克劳斯纳是正确的。当真正至关重要的发现出现时，它们

的影响往往不是递增，而是巨变，并带来方法的根本改变。技术会溶解自己的过去。在小儿麻痹症疫苗被发现之前，那些购买铁肺公司股票期权的投机者，或那些在青霉素被发现时还认为细菌性肺炎无法治愈的科学家，很快就发现自己是历史的傻瓜。

但对于癌症，眼前没有简单通用或明确的疗法，也很可能永远都不会有。历史不断和未来对话，旧观察结晶出新理论；未来总是包含着历史。劳斯病毒历经转世轮回，数十年之后变为内生致癌基因；乔治·比特森受一个苏格兰牧羊人传说的启发，发现了移除卵巢可以减慢乳腺癌的生长，这一发现引来了数十亿美元的药物他莫昔芬；贝内特的“血液化脓”是本书开头的癌症，也是本书结尾的癌症。

此外还有更加微妙的理由让我们记住这个故事：虽然医学的内容千变万化，但我认为它的形式永远保持惊人的一致。历史屡屡重演，而科学产生巨大回响。未来，我们用来对抗癌症的工具无疑会在50年内发生改变，如此引人注目的变化可能导致难以识别癌症预防和治疗的局面。未来的医师可能会嘲笑我们以原始的毒药鸡尾酒组合，企图杀死我们这个物种所知的最基本和专横的疾病，但是这场战争中的主流会保持不变：坚韧性、创造力、恢复力、在失败与希望之间挣扎、执著于普世疗法的追求、战败的沮丧、傲慢和狂妄自大。

希腊人用了一个发人深省的词形容肿瘤：“onkos”，表示“肿块”或“负荷”。这个词比他们所能预知的更有先见之明。癌确实是我们基因组中的负担，也是与我们永生渴望抗衡的沉重砝码。如果回溯到更远，直到希腊语之前古老的印欧语系，“onkos”一词的语源学就改变了，它源于古字nek，是主动负担的意思，不像onkos是静态的，它意味着携带，从一个地方移动到另一个地方，负载着东西穿过长长的距离带到一个新地方。这样一种意象不仅表现了癌细胞的旅行能力——转移，而且也意味着阿托莎的旅程、科学发现的漫漫轨迹，以及无法摆脱这段旅程的人们的信念：以智取胜、健康长寿、幸免于难。



2005年春的一个深夜，就在我完成第一年研习之际，我坐在医院十楼的病房里，陪着将死的杰曼·伯尔尼（Germaine Berne）。她是来自阿拉巴马州的一位活泼的心理学家。1999年的一天，她突然感到一阵恶心，如同弹弓射出来的一般猛烈。更令人不安的是，恶心还伴随着一种模糊的饱胀感，就好像她一直不停地在狼吞虎咽。杰曼自行驾车到蒙哥利亚的浸信会医院，作了一连串的检查，直到核磁共振扫描检测到一个直径12厘米的实体肿块挤在她的胃里。2000年1月4日，放射科医师对这个肿块进行活组织切片检查。在显微镜下，这个活组织切片的纺锤状细胞在快速地分裂。这

个已经侵入到血管和强行突破组织平面的肿瘤是一种罕见的癌症，称为胃肠道间质瘤，简称“GIST”。

病情很快恶化。扫描结果显示她的肝脏里布满斑点，她的淋巴结膨胀，肿瘤散布在她的左肺叶，癌症已经扩散至全身，已无法再施行手术治疗。2000年的时候，人们还不知道哪种化疗能有效地对抗这种肿瘤。她在阿拉巴马州的医师拼凑出一堆化疗药物的组合暂时稳住她的病情。“我写了该写的信，付了该付的账，也立了遗嘱，”她回忆道，“判决已经很明白了，他们让我回家等死。”

2000年冬天，杰曼举着死亡判决偶然进入了一个同病相怜的病友虚拟社区，胃肠道间质瘤患者通过网络在那里互相交流。这个网站和其中大部分的博客作者们一样，是一个奇怪和垂死的组合：一群绝望的人在寻找无望的治疗方法。但在4月底，发明了新药物的消息如野火般蔓延到整个社区。这种新奇的药物不是别的，正是格列卫，德鲁克发现的能有效对抗慢性粒细胞白血病的化学品。格列卫能结合并灭活Bcr-abl 蛋白。有个意外的收获是，这种化学药品还可以使另外一种叫作c-kit 的酪氨酸激酶失活。正如激活的Bcr-abl 蛋白致使癌细胞分裂并生长成慢性粒细胞白血病，c-kit 激酶在胃肠道间质瘤中也是一个驱动基因。早期试验证实格列卫在临床上对抗c-kit 效果显著，因此可以对抗胃肠道间质瘤。

杰曼设法参加了其中的一个试验。她天生伶牙俐齿，使出哄骗、劝诱、纠缠、恳求和命令等各种手段——疾病使她变得厚颜无畏（她曾经对我说:“医生，请治好我吧，我送你去欧洲。”但我礼貌地谢绝了）。最终她过关斩将加入了一家用病人来试验的教学医院。而她才参加试验，格列卫就被证明有非常好的疗效，因此医生不能只开安慰剂给胃肠道间质瘤病人。杰曼在2001年8月开始服用这种药。一个月后，她的肿瘤开始神速消退。她恢复了活力，不再感到恶心，她从死亡中复活了。

杰曼的痊愈是一个医学奇迹。阿拉巴马州的报纸报道了这个消息。对于其他病人的咨询，她来者不拒。她写道，医学超越了癌症，我们有了期待的理由。即使没有治愈在望，但新一代的药物会控制住癌症，而当第一代药物失效时，另一代药物会扭转颓势。2004年夏天，正当杰曼庆祝自己意外痊愈满四周年时，她体内的肿瘤细胞突然对格列卫产生了抗药性，它们在维持了四年的休眠状态后，复仇心切，卷土重来。几个月后，肿瘤陆续地出现在她的胃、淋巴结、肺、肝脏和脾脏。恶心感又回来了，就像第一次那样强烈。恶性液体涌进她的腹部淋巴间隙。

杰曼像之前一样动用一切资源，她搜索网页，回到胃肠道间质瘤病人的临时社区寻求建议。她发现了另一种药物——第二代格列卫类似物——正在波士顿和其他城市试验。于是2004年，通过一个横跨半个美国的电话，她

登记加入了一个刚刚在法伯研究所展开的名叫“SU11248类似物”的试验。

这种新药只有暂时性反应，却不能长期有效。2005年2月，杰曼的癌症癫狂失控，迅速生长，以至于她每周站在称上就能以磅数计算出肿瘤的重量。最后她甚至疼得无法从床边走到门口，不得不住院治疗。我和杰曼在那个晚上的见面，并不是为了讨论药物与治疗方法，而是试图与她坦诚地讨论她的病情。

像往常一样，她又先我一步。当我走进她的病房打算谈论下个治疗步骤的时候，她带着无望的眼神在空中摆了摆手，打断我的话。她告诉我，她现在的目标非常简单。再也不要试验了，再也不要用药了。从1999年到2005年，她竭力维持幸存的这六年并非静若止水的时光，它们使她变得敏锐、透彻、纯净。她断绝了和丈夫的关系，加深了与身为肿瘤科医生的哥哥的感情。她的女儿，在1999年还是十几岁的少女，现在是波士顿一所大学里异常成熟的大二学生，已经成长为她的伙伴、闺蜜，偶尔也是护士，更是知己。（杰曼说：“癌症打碎了很多家庭，也成全了一些家庭，对我而言，二者皆有。”）杰曼意识到自己的死缓终于到期了。她想要回到阿拉巴马州，回到自己的家，等待1999年就已经来临的死亡。



当我回想起和杰曼最后的谈话时，让我感到惭愧的是，病房内的东西似乎比我们的对话更生动突出：一间病房，充满消毒剂和洗手皂强烈的气味；头顶上明晃晃的钢制灯；带轮子的小木桌，一堆又一堆的药、书、剪报、指甲油、珠宝和明信片。病房里挂着她在阿拉巴马州漂亮的住宅和她女儿抱着从花园摘的水果的照片；身旁桌上放着医院标准的塑料水罐，插着一束向日葵。我记得杰曼坐在床边，一条腿轻松地垂下来，穿着她一贯古怪又醒目的服饰，戴着夸张的大首饰，头发也精心梳理过。她看起来一切正常，没有任何情绪，神态平静，就像一张在医院里静候死亡的人像照。她好像一脸满足，能大笑也能开玩笑，即便是插了鼻胃管，也是轻松和有尊严的。

只是在数年后，当我写这本书的时候，我才最终能用语言表达为什么那次会面让我如此心神不安和谦卑恭顺；为什么那个房间里的行为举止具有英雄般的色彩；为什么那些物品仿佛都充满寓意；为什么杰曼本人看起来像一位入戏的演员。我明白原来没有什么事是偶然的。杰曼原本自然而冲动的个性其实是她对疾病蓄意和近乎条件反射性的回应。她的衣服宽松鲜艳，是要用来遮蔽腹部越来越大的肿瘤轮廓。她的项链耀眼夸大，是为了转移对癌症的注意力。她的病房凌乱地装饰着小玩意儿和照片——装满鲜花的水罐，钉在墙上的卡片——因为没有这些小玩意儿，她的房间就会就像所有医院里的病房一样冰冷。她之所以用精确的角度摇晃着一条腿，是

因为肿瘤已经侵入脊椎并麻痹了她的另一条腿，她没有办法以其他方式坐着。她的轻松是练习过的，她的笑话是排练过的。她的疾病曾试图羞辱她，让她变成无名小卒，让她看起来一本正经，判定她难看地死在一个离家千里的冰冷的病房里。但她用报复做出回应：她总是抢先一步，努力以智取胜。

这就像看着某人陷入棋赛僵局。杰曼的病每走一步，就会有另一种骇人的约束强加到她身上，然后她就以同样坚定而自信的步伐作为回击。疾病一动，她必反击。这是一种病态的、让人沉迷的游戏，一个接管了她生命的游戏。她拼命闪躲过一次打击，不料却又陷入另一次。她也像是卡罗尔的红桃皇后一样，拼命地奔跑，只为仍然留在原地。

那个晚上，杰曼似乎已经捕获到抗癌斗争一些最原本的东西：为了能追上这种疾病的步伐，需要一而再、再而三地创造，学习新知识，扬弃旧策略。杰曼不断变换姿势，执着地与癌症进行抗争，时而精明、时而绝望、时而夸张、时而猛烈、时而疯狂、时而凛然，仿佛将过去和未来对癌作战的世世代代的男男女女集于一身，宣泄他们猛烈的、创新性的能量。她对治疗的追求，通过网络博客、教学医院、化学疗法和横跨半个国家的临床试验，也通过比她曾经想象过的更荒凉、更绝望和更令人不安的景象，带她走上了一段陌生和无边无界的旅程。为了这个追求，她已经不遗余力地调动了每一分力量，同时动员再动员她勇气里最后的沉淀，并召唤着她的意愿、智慧和想象力，直到最后那个晚上，她凝视着自己储藏的智谋和反抗力，发现里面已经空无一物。在那心神不安的最后一夜，她靠着脆弱的一丝细线紧紧握住生命，拿出全部的力量与尊严，转动轮椅前去洗手间，似乎她已将这长达四千年的战争浓缩于此。

——S. M. ，2010年6月

---

① 正如前面所描述的，对于阿托莎的诊断有不确定性，因为在公元前500年尚未理解癌症或总结出癌症的特征。

② 英国作家奥斯卡·王尔德创作的小说《道连·格雷的画像》（The Picture of DorianGray）里面的主人公。道连·格雷天生漂亮异常，为求青春永驻而出卖了自己的灵魂。——编者注

致谢

我有很多人要感谢。我的妻子萨拉·史以她坚定不移的信任、爱与耐心一直支持着这本书。对于我的女儿莉拉和艾丽娅来说，这本书是一个经常与她们争宠的兄弟姐妹；很多晚上，她们都在我噼啪打字的摇篮曲中安然入睡，第二天清晨醒来的时候发现我还在打字。我的代理人萨拉·卡芬特，阅读我提交的草稿，并不厌其烦地做注释；我的编辑南·格雷厄姆是我“心电感应”的交流对象，他的想法融进了每一页纸稿。在我早期的读者中，内尔·布雷耶、艾米·沃尔德曼、奈尔·慕柯基、阿肖克·拉伊、金·格塔克休、大卫·徐、罗伯特·布鲁斯汀、普拉桑特·奥特鲁瑞、埃雷兹·凯里尔、亚里夫·伍拉斯、米特齐·安吉尔、戴安娜·贝纳特、丹尼尔·梅纳克，还有很多良师益友和受访者，都给予了我极大的帮助，特别是罗伯特·梅尔对这本书的整体设计发挥了至关重要的作用。我还要感谢我的父母希比沃和谦达娜·穆克吉、还有我的姐姐拉努·巴塔恰亚和她家人的理解与支持，每一次与他们的聚会或者假期都会被冗长的手稿淹没。感谢嘉明和朱迪·苏为我提供食物，以及为我频繁地访问波士顿提供帮助。

这本著作与其他任何一本书一样，也要仰赖于他人的工作成果，包括：苏珊·桑塔格精湛感人的作品《疾病的隐喻》、理查德·罗兹的《原子弹秘史》、理查德·瑞特格的《癌症圣战》、巴伦·勒纳的《乳腺癌战争》、娜塔莉亚·安吉尔的《自然的痴迷》、刘易斯·托马斯的《细胞生命的礼赞》、乔治克·克莱尔的《它的方式》、亚当·威夏特的《三者之一》、亚历山大·索尔仁尼琴的《癌症楼》、戴维·里夫的毁灭性回忆《在死亡的海洋中游泳》、罗伯特的《Her-2》、罗伯特·温伯格的《竞相跑到路的起点》、哈罗德·瓦缪斯的《儿童时期白血病的治疗：进入奇迹的时期》、哈罗德·瓦缪斯的《科学的艺术和政治》、迈克尔·毕晓普的《如何赢得诺贝尔奖》、大卫·南森的《癌症治疗的革命》、詹姆斯·帕特森的《恐怖的疾病》，还有托尼·朱特的《战后时期》。另外，文中还有很多内容来自于以下的档案和图书馆，它们为我提供了丰富的基本资料，包括：玛丽·拉斯克的论文、本诺·施密特的论文、乔治·巴帕尼古拉的论文、阿瑟·奥夫德海德的论文和他采集的样本、威廉姆·霍尔斯特德的论文、罗斯·库什纳的论文、在旧金山加州大学关于烟草的文件、埃瓦茨·格雷厄姆的论文、理查德·多尔的论文、乔舒亚·莱德伯格的论文、哈罗德·瓦缪斯的论文、波士顿公共图书馆、康特威医学图书馆、哥伦比亚大学图书馆，还有西德尼·法伯的个人照片和通信，包括他的儿子托马斯·法伯。还有校阅过我的手稿的人，他们是罗伯特·梅尔、乔治·卡内洛斯、唐纳德贝瑞、埃米尔·弗瑞莱奇、阿尔努森、哈罗德·瓦缪斯、丹尼斯·斯拉蒙、布赖恩·德鲁克、托马斯·林奇、查尔斯·索耶斯、伯特·福格尔斯坦、罗伯特·温伯格，还有对文本做出修订

的埃德·吉尔曼。

在这里要特别感谢的是哈罗德，他为我提供了大量的详细资料和深刻的评论与注释，这是我作为科学人员、作家和医生所获得的最为慷慨的赐予。

斯卡顿和加里在哈佛大学为我提供了一个培育作品的实验室环境。艾德、里卡尔多、科里和迈克尔在哥伦比亚大学给了我一个学术性的“家”，这本书就是在那里完成的。托尼·朱特的雷马克研究所论坛（RemarqueInstituteForum，我是该论坛的会员）则提供了一个独特的历史讨论环境；确实，这本书就是得益于一次这样的论坛，才有今天得以问世的结果。我至今还记得，那次论坛是在瑞典一个清澈见底的湖畔举行的。杰森、保罗和杰米倾注了大量的精力，阅读、编辑和检查手稿中的事实和数据。亚历山德拉·特鲁伊特和杰瑞·马歇尔负责调查并解决了图片的版权问题。在此，一并致谢。

悉达多·穆克吉访谈录

※ 您为什么决定写一本关于癌症的书？

这本书源于我对一个病人提出的问题所做的一个漫长的回应。当时我在波士顿曾治疗过一位病人，她罹患严重的腹部癌症，曾接受了化疗，但又复发了，然后接受再次治疗。在对她深入治疗的某一刻，她对我说“我愿意继续治疗，但是，我必须知道我在对抗的敌人是什么”。我的这本书，就是通过回溯这一疾病的起源、讲述它的历史发展，来试图回答她的问题。我把它称为“癌症的传记”，因为它顺着时间流逝描绘了一种疾病的前世今生。

※ 癌症到底是什么呢？

癌症不是一种疾病，而是一整族的疾病。这些疾病在基本的生物学层面上息息相关，它们都表现出是细胞的病理性增殖这一特点——它们有时是一些不知道该如何死亡的细胞，但更为确定的是一些不知道该如何停止分裂的细胞。这种异常的、不可控制的细胞生长，通常起源于某个单一细胞，细胞反复增殖，并且每一代都产生某种小的进化循环，产生越来越多进化了的细胞。不过，虽然前列腺癌、乳腺癌、淋巴癌之间有深刻的共性，虽然它们在细胞层面是联系在一起的，但是，每种癌症仍各有其自身的面貌。

※当您创作这本书时，脑海中是否有特定的读者群？您的想法是写给病人看，还是要让普通人也理解？

这本书完全是写给普通人看的，并且要让他们看懂。但是，我希望用最认真严肃的态度来对待我的读者。我想在一种较宏大的历史层面上来阐述病人及其家人的渴望，回到癌症最早的起源，然后把大家带入未来。我写这本书的时候，头脑中时刻记着病人以及他们的家人，但是也考虑到了科学家、学生，以及文学读者。

※ 这本书让我们身临其境地感受到过去罹患这一疾病的患者所遭受的苦难，通过他们的苦难，才让我们实现了今天的进展。是什么让您决定这样集中地描写癌症这方面的故事呢？

这本书传递的诸多信息中，有一点就是：有些人贡献了自己的生命来帮助我们更好地理解这一疾病。我认为，我们必须记住他们，并纪念他们。这可能意味着从文化角度上理解癌症；也可能意味着从社会角度理解癌症；

还可能意味着从临床实验角度理解癌症。这也可能意味着倡导防御癌症的机制。书中有一种观点是——“让我们相信，我们的努力没有白费”。我想在这本书中发出的信号之一就是——尊重历史。



※《纽约时报》最近的一篇回顾文章说，因为癌症死亡率从1971年起就没有发生过重大的下降，所以在抗癌方面进展不大。您会说《众病之王》证实了人类在肿瘤学（研究）方面缺乏进展吗？

绝对不会。在最近媒体报道的虚无主义和过度乐观主义（或30年前存在的大肆宣传）之间，有一个非常清楚的中间地带。媒体报道会向一个方向倾斜，而忽视另一方面，会抹杀已取得的进步。癌症研究有一种“钟摆特质”。在某一个年代，我们被告知人类在癌症研究中取得了巨大成绩，再过五个月，就能打败癌症或治愈癌症。而在另一个年代，我们被告知什么事也没有发生。很明显，这两种观点都不对。

※ 您认为，我们是否需要改变教育病人和社会大众的方式，使他们摆脱“癌症是一种单一疾病”的思维定势，并解释“癌症是由多种疾病组成的”？

是的。我这本书的部分意图，就是要让公众明白癌症的复杂程度，并由此感激前人在探索这一领域的过程中所表现出的聪明才智和坚韧不拔。癌症基因组的测序，就是一个很好的例子。它揭示了癌症深奥的复杂性。如果你对多种乳腺癌的标本进行基因组测序，你就会发现，那些看起来相同的标本之间，有着深刻的差别。因此，你可能采取虚无主义的观点说：“天哪，这是个无解的问题”。但是，如果你看得更深一些，你会发现在这些广泛的差异中，存在着有组织的模式。在这本书里，我称之为基因背后的一种音乐。此外，必须吸收更多的知识和思考，你才能找出下一个发现。

※ 您提到20世纪早期一些杰出的癌症研究者和病毒学家几乎是竭尽所有精力来研究病毒，认为它是癌症唯一的诱因，这之后被证明是错误的。一些当代最杰出的研究者，如罗伯特·温伯格，您在书中讨论了他关于肿瘤遗传学的基础发现，现在也认为大家过多地着重于基因突变的研究，将它作为癌症的起因，而很少致力于寻找其他方面原因的研究。您同意温伯格（的观点）吗？还是您认为专注于遗传学方面的研究才是改善治疗癌症的最佳方法？

遗传学是至关重要的一部分，但只是癌症研究中很小的一部分，是一个大谜题中的一小片。书中提到每个时代是如何把自己的影像投射给疾病的。没错，每个时代也都把自己的影像投射给癌症，而这也发生在遗传学的时

代中。因此，我们利用遗传学来理解癌症。曾经有一段时间，病毒研究风靡一时，我们不得不透过它来了解癌症。我认为下一系列的突破会涉及超出肿瘤遗传学的东西。我只是列举一些事情，癌症里微环境的作用还没受到充分的重视，那是一片正在开拓的领域。至于理解癌症的表观遗传学（epigenetics incancer），也是一个有趣的、具有爆发性的领域。还有肿瘤生物学和干细胞之间的联系，也是一个非常复杂的牵涉到遗传学和微环境的领域。

※ 在《众病之王》中，您谈论到一些内科医生不仅对死亡，而且对生命都变得漠不关心。您的用意是什么呢？

任何在肿瘤诊室中度过时光的人都明白，从某种方面看，它是一个非常压抑的地方。可能最显著的标志就是年轻的住院医师和同事们说：“我不想当肿瘤学家，因为每个人最后都死了。”那是完全不正确的。

照顾癌症患者是一项巨大的特权，但是，你要动用你工具箱中配置的一切法宝，包括情绪上的、心理上的、科学上的、流行病上的。你得利用实验室科学、历史、临床试验和姑息治疗。医学上的每一方面都会涉及，而且作为一名肿瘤学家，你对一个人的生命产生的影响是惊人的。你出现在一个人生命中最动荡、最恐惧的时候，而在那个时候有能力帮助他将是一次很强烈的体验。

※ 当您不得不传达坏消息时，您是怎样为此做准备的？

真正有用的，就是倾听那个要接受坏消息的人，这是我从我的老师那里学到的首要之事。我是说，坏消息通常都让人感觉窒息或绝望。有人想去参加他们女儿的毕业典礼，那可能就在两个月之后；另一个人的目标可能是她能大学毕业。如果你清楚这些病人的目标，包括那些可能达成和不可能达成的，以及他们怎样能够或不能实现，那么就能使你们的交流更加实实在在。你可以说：“好吧，如果看到儿子到达他生命的里程碑这一时刻对你意义重大的话，那么我们很可能实现目标。”我想这确实可以减缓坏消息的意味。

※ 《众病之王》似乎突显出了在不同学科，比如外科和化疗的专业人员之间，自我意识和相互不信任如何阻碍了癌症研究的进展。这种情况得到改善了吗？

现在已经有了极大的改善，因为早些年的情况令人感到羞愧，而且现在学科间也变得不那么孤立了。这些年，几乎所有的癌症中心都有外科医生、化疗师和放疗师之间的协作组。我认为这种模式是从那些令人羞愧的经验中演化而来的，它来自于这样一种观念——你不能仅仅使用一种武器与癌

症斗争，而是必须部署多种武器。如今，一名癌症患者有一个团队在他/她周围工作，包括护士、精神病专家、心理学家，在某些情况下还会有疼痛和姑息治疗专家。在波士顿工作的时候，我最信赖的医生几乎就是病人问诊的第一位肿瘤学家，而且他们往往是社区肿瘤学家。他们对人们正在发生的一切有真实的感受，不仅是医学上的，还有社会层面的、情感上的（感觉）等等，在治疗病人时，他们是可贵的盟友。

※ 您认为社区肿瘤学家在行医中不情愿采纳新的发现吗？

不，我不这么认为。我认为社区肿瘤学家其实是癌症医学的先锋。我非常尊敬社区肿瘤学家，因为他们远比三级治疗中心的肿瘤医生更能见证这种疾病的完整范围和幅度。

※ 您认为那些早期基本未受管理的临床试验留给人们的历史记忆，是如今许多美国人对临床试验有非常负面的看法、并且不情愿参加的原因吗？

我认为有很多人对临床试验的不情愿，是因为我们在教育公众“临床试验意味着什么”、“它是多么重要”，以及“了解疾病的必经之路就是参与”上做得非常差。如果我们不和患者做伙伴，那么这个学科就完了，与病人结伴合作绝对是重要的。

在这本书中，我谈到了著名的赫塞汀试验。直到基因泰克公司和乳腺癌活动家理解到前进的唯一办法就是把双方的努力结合起来，他们才真正达成完全一致的看法，正如我在书中所说的那样，基因泰克公司决定不“对”乳腺癌患者进行实验，而是“与”患者一起进行实验。这就是缺失的关键部分。但让人莫名的是，美国公众仍然认为医学治疗就是“对”患者进行实验，但实际上，医学治疗应该是“与”患者一起实验。

※ 您花了很大的篇幅讨论早期的倡导努力，以及人们像玛丽·拉斯克、艾伯特·拉斯克和法伯是怎样说服公众重视这种疾病并且动员他们提供资金的。有时候，事情会变得政治化，例如我们如今看到的安维汀（Avastin）。科学似乎暗示，在治疗乳腺癌方面，它可能不像先前预想得那样有效，而一些组织和政治家还在给FDA施加压力，不让其废除对安维汀的批准。我们在前列腺和乳腺癌筛检中见到同样的事情，研究员主要站在一方，而拥护者奋力争取着另外的东西。您是如何协调这二者的呢？

你要用久经尝试和考验的政治机制来调和这个问题。你要试图在“用实验研究法推动前进的要求”和“坚持已知的要求”之间达成妥协。此外，这也涉及病人倡导者和例如FDA或医院之间，需要一定程度上的教育和外交技巧。

第二种方法就是创建更多的数据。举个例子，对于年龄在40到50岁之间的妇女是否可以进行乳房Ｘ射线检查，争议颇多。解决这个问题的方法就是，对40到50岁之间已经做过乳房Ｘ射线筛检的病人进行一次非常详尽的分析，弄清楚这是否是一种能使我们挽救生命的防范机制；或者说：“这个不起作用，因为这种技术没有足够高的分辨率，不能捕获到40到50岁妇女体内很小的乳腺肿瘤。”那么，就让我们来找到一种扫描效果更佳、风险分层更好的机制，以便使高风险妇女可以进行X射线检查，然后查明这种检查是否可以挽救生命。让我们将风险分析和乳房X射线摄像结合，或者甚至将遗传学与乳房X射线摄像结合起来。答案通常就在于，对数据所显示的东西进行深入的思考，并且做出相应的修改，以此作为应答，直到在倡导者和监管机构之间达成妥协。他们都想要同样的东西，那就是设法让病人以可能的最好方式，尽可能地活得长久。

※ 癌症生物学和医学是很庞大、复杂并且不断变化的领域。您是怎样在书中进行内容取舍的？

仅去年一年，就有超过10万篇关于癌症的期刊论文发表。本书不可能记录每一种科学或医学的进步，我也不能列举出这片巨大领域的每一位杰出的科学家，因此我用了一些简单的标准来判定纳入还是排除：如果（研究）在癌症生物学范围内，对人类生活（如癌症的治疗或预防方面）有直接影响，我会尽力记录下来。癌症生物学的发现必须“转化”成医学现实。

即使有些论题符合这个标准，但是它们太深奥，也不能写进来。例如，端粒是位于染色体末端DNA的延伸，可以保护染色体（承载基因的结构）避免磨损和被毁坏，很像鞋带的塑料硬头。随着细胞的分裂，这些端粒会变短——这有一点像炸弹导火线的缩短。最终，缩短了的端粒可能会充当细胞分裂次数的内部计量器，也就是衡量老化程度的计量器。

这些端粒的维护和修复是由特定的蛋白质完成。正如预期的那样，失控分裂的癌细胞经常含有缩短的端粒。但是它们也有激活的通路可以维护和修复这些端粒。事实上，一些癌细胞似乎已经进化到能够阻碍存在于正常细胞中的正常老化的过程。这是一个真正精彩的科学故事，但是，我们仍然期待这一理论对人类的影响——如制出一种可以攻击这些端粒维护酶的药物，或者通过测量这种酶的活性，而发现一种癌症的检查机制。尽管这非常引人注目，但我还是没有在本书中列入这项研究。

我没有写到癌细胞转移的机理，或一些癌症（如黑素瘤）似乎可以凭某种方式抵抗免疫系统的攻击，也没有写到正常细胞和癌细胞中细胞周期的作用。我确实写入了BRCA-1和BRCA-2，但是没有很详尽。这些基因都值得用一整本书来写。我还不得不排除主要的非科学的领域，包括癌症护理的实施、癌症的全球性影响和癌症经济学（尽管我偶尔确实提及到为研究提

供资金和医药公司研发药物的问题）。

对于大多数局部性癌症来说，外科手术仍然是主流治疗方法，外科医生在治疗中的作用仍然至关重要。然而，尽管我用了较大的篇幅叙述了早年的癌症手术，写到了从比尔罗特、霍尔斯特德到埃瓦茨·格雷厄姆的开创性工作，但我并没有在手术方面详述更新的进展。我仅试着涵盖一些比较有深度的本质性的故事，行文论述。

※ 癌症生物学有哪些特别有前景的领域，以及在实验室的哪些进步正在变成临床现实？

有四大重要领域。第一个是免疫系统在特定种类癌症中的作用。几十年来，在癌症生物学背景下，对免疫系统的研究是停滞不前的。临床医师知道有极少见的、自发性癌症缓解，例如恶性黑色素瘤在没有治疗的情况下会进入缓解阶段。他们怀疑这是因为免疫系统在攻击肿瘤。但是，这种攻击的精确机制是什么？为什么只有特定的肿瘤会被攻击？这种免疫激活可以被用作治疗方法吗？

正值我的书首次出版之时，这个领域的研究取得了突破性的进展。免疫学家已经表明，使免疫系统重新活化确实对一些癌症有疗效，比如黑色素瘤。肿瘤中宿主免疫系统的作用，已经作为一个强有力的新焦点，出现在癌症治疗中。

第二个领域是肿瘤的新陈代谢。20世纪20年代，德国生物学家奥拓·沃伯格（OttoWarburg）提出，一些癌细胞从氧气和葡萄糖中产生能量（被称作“细胞呼吸”）的方式极不寻常。正常的细胞，不论其来源或功能，都会使用相似的方式从葡萄糖和氧气中产生能量。癌细胞则在这一过程中利用了一种更类似于发酵的变化形式——当氧气很少或无氧的时候，酵母细胞产生能量的方法。癌细胞即使在有充足氧气的时候，也会使用这种途径。现在，科学家了解到在特定的癌症中存在一些基因（如在白血病和乳腺癌中）会特别地影响细胞的新陈代谢，即细胞如何处理氧气、葡萄糖以及能量。这些基因代表着这些癌症的新的“阿喀琉斯之踵”。

第三个领域是癌细胞中基因调控的作用。在生物体中，几乎每个正常细胞（除了精子和卵细胞）都拥有一套相同的基因。然而，一个视网膜细胞表达察觉光或颜色的基因，一个白血细胞却表达对抗感染的基因。相同的基因蓝图如何创建出了如此不同的细胞呢？

部分调控似乎是通过改变DNA而并不直接改变基因编码。例如，可以对DNA进行化学修饰，而且这些化学修饰可以改变基因在视网膜细胞与白血细胞中表达的方式。嗯，人们发现某些癌细胞已经破坏或改变了这些DNA

修饰和基因表达的通路，而这使它们的运作不同于正常细胞。这也是一个新兴的研究领域，毫无疑问会通向新的疗法和新的认识。

最后一个有前景的研究领域是癌细胞微环境的作用，以及它与生长、入侵和转移的关系。为什么某些白血病只在骨髓和脾脏中发展？为什么前列腺癌会转移到骨骼？这些独特的环境和肿瘤生长或抗药能力之间的联系是什么？有针对特定癌细胞的特殊“避风港”，以及可能破坏这些“避风港”的新疗法吗？

※ 但是，这些新疗法的成本怎么样呢？您提到了一种可以激活黑色素瘤里的免疫系统的药物。这样一种转移黑色素瘤的药物，对于一部分病人的生存意义只有几个月，但是一个疗程可能会花费成几十万美元。从一个社会的角度来说，我们能证明这种做法值得，并且能够负担日渐上升的成本吗？

药物的“成本”和“价格”是不同的。一片格列卫——我是说，我们称之为“格列卫”的化学药片——合成的成本只有几便士，这是它真正的“成本”。但是格列卫的“价格”是另一种东西——它是由一系列的社会性安排组合而确定的，由我们支付这个“价格”的意愿或能力，当然还有制药业的谋求利润的动机来制订的。

医药公司宣称他们需要收回在研发方面的投资，他们的确需要如此。但我们必须在成本和价格之间找到一个中间立场，我们还远未达到这一点。正如我在赫塞汀的故事里举例说明的，我们需要找到一个临床医生、患者、倡导者和制药产业能够在药物开发过程中同心协力的机制。

第二点不是关于成本，而是关于成本效率的：花费10万美元，购买一种可以延长8个星期生命的药物，值得吗？在某种程度上，这取决于提问者是谁。人类社会对“效率”的界定是在不断改变的。人们大体上认可，每年花费3到4万美元延续生命是“值得的”，但是不可否认，这与所处的环境高度相关，远远不是绝对的。在另一个国家或另一个世纪，每年用4万美元来延续生命似乎并不合理。此外，还有生活质量的问题。在莱斯特·布莱斯洛（Lester Breslow）及其他人的帮助下，我在“统计癌症”一章中说明了这个问题。

要判断一种药物的“成本效率”，我们要有大智慧。在20世纪五六十年代，淋巴细胞白血病的每次试验都能增加6到10周的生存时间。到20世纪60年代晚期，已经有相当大比例的病人，约60%，被治愈了。西德尼·法伯的实验显示氨基喋呤只在一些儿童中延长了几周的生存时间，如果我们仅凭这个实验来判断氨基喋呤的成本效率，那么我们可能早已完全放弃了这种药物。过早地断定“成本效率”，可能会丢掉那些还没有经过充分测试的强效

药物。

类似的一个问题是在错误的患者群体中，判断癌症药物或预防机制的成本效率。对于患有雌激素受体阳性乳腺癌的妇女，他莫西芬是有成本效益的，而对于患雌激素受体阴性乳腺癌的妇女来说，它则完全无效。如果在一个试验中，将ER＋和ER-的妇女混在一组，他莫西芬的效果就小得多。而按照那样的结果，你就会拒绝给广大群体这种对她们来说极其有效的药物。

※ 您的书中探讨了美国的癌症。国际环境下的癌症又是怎样的呢？

书中的故事将我们带到德国、奥地利、埃及、希腊以及英国。反式视黄酸的发现，在中国和法国推动了对白血病靶向治疗的研究。

当然，我是波士顿的研究员，我选择西德尼·法伯作为我想讲的故事中的主角之一。法伯在治疗白血病中运用叶酸拮抗物无疑是开创性的；但是，故事中还有很多其他的创新者。我们可以通过外科医生埃瓦茨·格雷厄姆或流行病学家理查德·多尔的眼睛，来讲述整个癌症故事的来龙去脉。法伯真正的与众不同之处，是他在抗癌战争中的角色——他是玛丽·拉斯克的合作者兼朋友，正是两人的联合，改变了这种疾病的社会和政治面貌。

在书中，我还写到了世界其他地方（尤其是在发展中国家）是如何治疗癌症的。有一点是显而易见的：在世界各地都有确立的预防、治疗和缓和癌症的机制，不但实用，甚至在人们的承受能力范围之内，然而我们并没有加以推广。声势浩大的国际性反烟运动可以预防成千上万的病例；接种抵抗致癌病毒的疫苗，也能减少癌发病率；通过性传播的人乳头瘤病毒引发的宫颈癌，可以借由性教育和接种疫苗来大幅降低发病率。然而，成千上万的妇女，有些还在她们三四十岁的时候，就死于这种可预防类型的癌症。即使发展中国家，也可以开展乳腺癌的预防和治疗。在适龄人群中进行X射线摄像筛检，或者甚至用雌性激素调节的形式治疗ER阳性癌症，这些都是我们应该更加推广的。

※您谈到了预防。可是除了烟草、石棉、辐射等，您并没有详细地讲到其他预防机制。这是为什么呢？

癌症预防是一个复杂的问题，我在书中用了一部分篇幅来讲。但是，抛开其历史起源不说，相对而言，癌症预防还是一个刚起步的学科。流行病学家和生物学家已经鉴定出强大的致癌物质，它们会影响大多数人，其中就包括烟草。但是，很可能还有许多我们尚未发现的致癌物。关于癌症流行病学惊人的一点就是：尽管全球的癌症患病率仍在增长，但是在寻找对人口有实质大规模影响的可预防致癌物方面，世界仍然面临着一个巨大的挑

战。

我们知道一些常见的罪魁祸首可以导致癌症：紫外线引发黑色素瘤和其他皮肤癌；烟草引发肺癌和嘴唇、喉咙、食道以及胰腺的癌症；酒精则是引发肝脏和食道癌的辅助因子；国家癌症研究所列出的致癌物的官方清单上，包括砷、镉、铍、镍、铅、苯、氯乙烯和石棉，不过因暴露在苯或铍中而罹患癌症的人口数量是很小的。也有与癌症相关的病毒，比如人乳头瘤病毒，乙肝病毒 B 和 C ，接触这些致癌物质的机会往往都是可预防的。

明确饮食对于许多癌症的作用则难得多。饮食无疑与结肠癌有管，但是对于其他癌症，它作用就微妙得多。最近有报道称高脂饮食会引发乳腺癌，但是这种作用很难评估。的确，科学研究极少明确地将高脂饮食和乳腺癌联系起来，其他研究也还没有确定这种联系。与饮食相对照的是肥胖，它既有饮食方面又有遗传方面的基础，已经更明确地与包括乳腺癌在内的某些癌症相关联了。

我们需要严谨的研究才能鉴别和定义化学致癌物。在书中，我选择去强调发现致癌物的方法层面，既有人口研究又有实验室研究。这个过程在历史上已有过深刻的理解，很可能会影响将来我们对致癌物的鉴定。

※回到科学方面，您提供了一个思考癌症中基因作用的框架，就像汽车里的“油门”和“刹车”。您能就这种油门或刹车基因如何发挥作用的问题，给我们更多的细节吗？

致癌基因和肿瘤抑制基因的名单很庞大，超过100种，而且它们对于每种类型的癌症的作用都是独特的。让我们来举个例子，有一种被称为p53的基因，它在许多不同类型的癌症中发生突变。p53基因能编码一种充当基因组“监护人”的蛋白质。当细胞的DNA被损害的时候，例如被 X 射线损害，p53基因就可能会被激活，这种蛋白质会发起一种修复DNA的信号。如果DNA没有被充分修复好，p53会启动另一种信号使细胞死亡。所以，p53作用起来就像DNA损伤的传感器，会激活DNA损伤细胞中细胞分裂的“刹车”。

当这种“监护人”基因不再发挥作用时，基因就不会被适当地修复，细胞也不会正常死亡。但是，p53的作用不只是协调DNA损伤修复和细胞死亡。它还有很多其他的功能，而且能与其他基因通路发挥交叉效应。

※ 在癌症（治疗）中，精神或心态起着什么样的作用呢？

毫无疑问，精神或心态在人对于任何疾病的心理反应中，都有着非常重要的作用。然而，它对于癌症的诊断并没有“正确”的应答。人们有时会对患

者说，“你的康复效果不佳，是因为你没有正面思考”或者“消极的念头会引发癌症，所以要正面思考”。对此，我不能苟同。

这种思维方式是很中世纪的——责备受害者并且加重了疾病的负担。我认识许多 “正面”思考的患者，但他们仍难逃致命的癌症。而且我还认识很多没有“正面”反应但仍存活至今的人。没有典型的癌症，所以为什么应该有典型的病人呢？我被那些承诺用“精神疗法”治疗癌症的庸医吓坏了。可以有一些针对癌症症状或癌症相关的疼痛、焦虑的治疗，但是，这种对癌症使用“精神疗法”的想法是非常危险的。

当然，大脑分泌的激素可以改变癌细胞生物行为的这种能力，也引起了科学界日益浓厚的兴趣。这个领域尚处于婴儿期，但是在接下来的十年，或许我们会更有心得。

※ 另类医学怎么样呢？

我认为，所有的疗法在它成为主流之前，都是“另类的”——化疗在某种情况下是“另类的”——所以，我很渴望看到这个领域发展的进程。我们药典中的大部分是来自植物资源，而且植物中含有的化学物质，比我们所知的或知道用法的更多。迄今为止，很少有客观、不偏不倚的试验用于评价这些药物在癌症治疗或预防中的作用。

※ 有预防癌症的生活方式吗？

事实上，要找到一种预防癌症的生活方式，比任何人最初想象的要难得多。有一些普遍原则。我们应该避开已知的毒素，像氡、镉、石棉。严重暴露在这些物质中的人数很少，但是接触应该停止。我们也应该避免接触烟草，而且避免或减少饮酒。我们应该少吃肉，多吃纤维丰富的食物，我们应该避免紫外线的暴晒和电离辐射。但这些都是相当显而易见的认知。我还没有找到一种已在大型人群研究中临床验证过的“防癌的生活方式”。

※ 作为一位执业肿瘤医师，又身为人父，您怎么能抽出时间来写作一本这样大篇幅、复杂的书呢？

我必须挤时间。重要的是要有做这件事的理由。而做这件事的理由就是，我要回答病人的问题。只要这一点铭记在心，我就感觉这本书在很大程度上仿佛是由它自己写就的。当我晚上巡房回来或从实验室回来后，就开始写作，一直写到我回答了前一天晚上留下的问题。例如，当我写到乳房Ｘ射线摄像时，前一晚的问题可能是：“到1986年的进展如何？”然后，第二天我会接着从那个时期一直写到1996年，填补这期间的故事。我想之所以能够如此写作，就是为了回应这个故事必须要说出来的紧迫感。

部分访谈首次发表于2011年2月的 OncNurse杂志上。感谢克里斯汀·米尔顿（Christin Melton）的采访。

词汇表

急性髓细胞性白血病（Acute myeloidleukemia）： 影响血细胞髓系的一个白细胞癌变种。

细胞凋亡（Apoptosis）： 大多数细胞中细胞程序性的死亡过程，涉及一系列基因和蛋白质的级联反应。

致癌物质（Carcinogen）： 引起或诱发癌症的物质。

嵌合基因（Chimericgene）： 两种基因混合在一起产生的基因。嵌合基因可能是自然易位的产物，也可能是在实验室中进行改造得到的。

染色体（Chromosome）： 由DNA和蛋白质组成、存储遗传信息的细胞内结构。

细胞毒性的（Cytotoxic）： 杀死细胞的。通常是指通过杀死细胞（尤其是快速分裂的细胞）发挥作用的化学疗法。

脱氧核糖核酸（DNA，deoxyribonucleicacid）： 脱氧核糖核酸，是一种在所有由细胞组成的生物体中携带遗传信息的化学物质。它通常是以两条互补配对链的形式存在于细胞中。每条链都是由 4个化学单位（简称A，C，T，和G）组成的化学链。链中基因是以遗传“密码”的形式存在的，它的序列被转换（转录）成RNA的形式，然后被翻译成蛋白质。

酶（Enzyme）： 一种加速某个生化反应的蛋白质。

基因（Gene）： 一个遗传单元，通常由编码的蛋白质或RNA链组成的DNA片段构成（在特殊情况下，基因可能以RNA的形式保存）。

基因工程（Geneticengineering）： 操纵生物体中的基因从而创造新的基因或把基因导入异源生物体内的技术（如将人类基因导入细菌细胞）。

基因组（Genome）： 一个生物体中所有基因的总和。

发病率（Incidence）： 在流行病学研究中，在给定的时间内被诊断出患有某种疾病的患者数量（或比例）。发病率不同于患病率，因为前者反映了新发病例的频率。

激酶（Kinase）：一种把磷酸基团连接到其他蛋白质上的蛋白酶。

转移性的（Metastatic）：癌症从原发部位向其他部位扩散。

有丝分裂（Mitosis）：在机体的大多数成年组织中，一个细胞分裂形成两个细胞的过程（与之相反的减数分裂在卵巢和睾丸中产生生殖细胞）。

突变（Mutation）：指D NA化学结构的改变。基因突变可能是沉默的，即改变可能不会影响生物体的任何功能；也可能导致生物体功能或结构的变化。

肿瘤，瘤形成（Neoplasm，neoplasia）：癌的另一个名字。

致癌基因（oncogene）：一种致癌或促癌的基因。它可以激活或过量表达某种原癌基因（见下文），促进正常细胞转化成癌细胞。

患病率（Prevalence）：在流行病学中，指任何给定时间段内受感染的患者数量（或比例）。

初级预防（Primaryprevention）：旨在避免疾病发生的预防，通常通过攻击致病因素来实现。

前瞻性试验（Prospectivetrial）：提前招募并跟进一组病人进行的试验（与回顾性试验不同，后者是滞后地收集已有的一组病人的信息）。

蛋白质（Protein）：由一条氨基酸链作为核心组成的化学物质，是由基因翻译而成的。蛋白质执行大部分的细胞功能，包括传递信号，提供结构支撑，并加速生化反应。基因一般通过为蛋白质提供蓝图来“工作”。蛋白质可以通过加入小的化学物质如磷酸、糖或脂类来进行化学性的修饰。

原癌基因（Proto-oncogene）：癌基因的前体。通常情况下，原癌基因是正常的细胞基因，在突变或过量表达的情况下，原癌基因被激活，进而促进癌症。携带原癌基因信息的蛋白质通常与细胞生长和分化有关。比如说，ras和myc就是原癌基因。

随机试验（Randomizedtrial）：随机分配治疗组和对照组的试验。

逆转录酶病毒（Retrovirus）：一种 RNA病毒，其基因以 RNA的形式存在，通过一种酶，即逆转录酶，将基因形式从RNA转换成DNA。

逆转录酶（Reversetranscriptase）：一种可以把RNA链转换成DNA链的

酶。逆转录酶是逆转录病毒的一个特性。

核糖核酸（RNA，Ribose NucleicAcid）： 这种化学物质在细胞内执行几种功能，包括充当从基因到蛋白质的“中间”信使的角色。某些病毒的基因也是以 RNA的形式存在，而不是 DNA（见逆转录病毒，以上）。

二级预防（Secondaryprevention）： 旨在进行疾病的早期检测的预防策略，其主要方法是筛检无临床症状的男女。通常说来，二级预防策略是在疾病早期尚无临床症状的时候采取措施。

转染（Transfection）： 把DNA导入细胞中。

转基因小鼠（Transgenicmice）： 被人为地引入遗传变化的小鼠。

基因易位（Translocation of agene）： 基因从一个染色体到另一个染色体的物理性附着。

肿瘤抑制基因（Tumor suppressorgene）： 又称抑癌基因（anti-oncogene），若这个基因完全失活，会促进正常细胞变成癌细胞。肿瘤抑制基因通常会防止某个细胞向癌症发展。当这种基因突变而造成功能缺失或减弱，细胞可能会发展为癌症。这种情况的发生往往伴随着其他的遗传变化。

二次突变假说（Two-hithypothesis）： 该假设认为，对于抑癌基因来说，两个功能完整的基因拷贝都必须失活，细胞才能朝着癌症的方向发展。

病毒（Virus）： 一种本身不能繁殖后代、但一旦感染细胞就能够产生后代的微生物。病毒形式多样，包括DNA病毒和RNA病毒。病毒有一个DNA或RNA的核心，外面包裹着蛋白质，可能覆有一层由脂质和蛋白质组成的外膜。

译者附记

特别感谢厦门大学的毕昱菲、曹星悦、王能萍同学参加了本书的初译；感谢林娟博士、徐双悦博士对译文提出了宝贵意见，解答了译者的疑问。林凌云、李梦琪、杨茵如、张梦婷等同学也为本书翻译和整理做出了贡献。

李虎

2012年12月20日于厦门

图片版权说明

Page 1 (top left to bottom): The New York Academy of Medicine; Public Domain;

图书在版编目 (CIP)数据

众病之王：癌症传 / (美) 穆克吉著；李虎译. — 北京：中信出版社，2013.2书名原文：THE EMPEROR OF ALL MALADIES: A Biography of Cancer ISBN 978-7-5086-3811-9

I. ①众…II. ①穆…②李… III. ①癌-研究IV. ① R73中国版本图书馆CIP数据核字（2013）第 009375号

THE EMPEROR OF ALL MALADIES: A Biography of Cancer by Siddhartha Mukherjee Copyright . 2010, Siddhartha Mukherjee Simplified Chinese translation edition . 2013 by China CITIC Press All rights reserved

本书仅限中国大陆地区发行销售

众病之王：癌症传

著者：[美] 悉达多·穆克吉

译者：李虎

策划推广：中信出版社（ China CITIC Press）

出版发行：中信出版集团股份有限公司

（北京市朝阳区惠新东街甲 4 号富盛大厦 2 座邮编 100029）（CITIC Publishing Group)

插页：8

字数：365千字

版次：2013年 2月第 1版

京权图字：01-2011-6826

广告经营许可证：京朝工商广字第 8087号

书号：ISBN 978-7-5086-3811-9/G·945

定价：42.00元

版权所有·侵权必究

中信出版社官网：http://www.publish.citic.com/

官方微博：http://weibo.com/citicpub

更多好书，尽在中信飞书 App：http://m.feishu8.com （中信电子书直销平台）